

Metoder för behandling av långvarig smärta

En systematisk litteraturöversikt

April 2006



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se.

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Rapporten ”Metoder för behandling av långvarig smärta” består av två volymer (nr 177/1+2) och kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av pmocho
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2006
ISBN 91-85413-09-7 • ISSN 1400-1403

Metoder för behandling av långvarig smärta

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Dag Lundberg
(ordförande)

Susanna Axelsson
(projektledare)

Jörgen Boivie

Ingemar Eckerlund

Björn Gerdle

Ann-Christine

Gullacksen

Eva Johansson

Marianne Kristiansson

Thomas List

Clas Mannheimer

Lars-Åke Marké

Gunnar L Olsson

Märta Segerdahl

Björn Sjöström

Åsa Svensson

(projektassistent)

Anne Söderlund

Ania Willman

Externa granskare

Harald Breivik

Eli Haugen Bunch

Jan Hasselström

Steven J Linton

Gustaf Ljungman

Ulf Persson

Bengt H Sjölund

Innehåll Volym 2 – tabeller

4. Patienters erfarenheter av långvarig smärta	13
4.4 Kvalitetsgranskade studier	14
5. Multimodal rehabilitering	33
5.1 Identifierade systematiska översikter inom rehabiliteringsområdet	34
5.2 Identifierade RCT	38
5.3 Hälsoekonomiska aspekter	86
5.4 Primärstudier som ingår i andra systematiska sammanställningar	88
6. Psykologiska behandlingsmetoder, kognitiv beteendeterapi, beteendeterapi, visualisering och pedagogiska metoder	99
6.1 Kognitiv beteendeterapi (KBT) – metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier	100
6.2 Visualisering och övrig beteendeterapi – metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier	104
6.3 Pedagogiska metoder	106
6.4 Hälsoekonomiska aspekter	108
6.5 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	110
7. Läkemedelsbehandling	113
7.1 Paracetamol	115
7.1.1 Paracetamol	116
7.1.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	126
7.2 Antiinflammatoriska preparat (NSAID inklusive coxiber)	129
7.2.1 Artrossmärta	130
7.2.2 Övriga smärttillstånd	150
7.2.3 Topikala beredningar	156
7.2.4 Hälsoekonomiska aspekter	158
7.2.5 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	160

7.3	Antidepressiva läkemedel	167
	7.3.1 Metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier	168
	7.3.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	182
7.4	Opioider	185
	7.4.1 Muskuloskeletal och annan ospecificerad smärta	186
	7.4.2 Artrossmärta	194
	7.4.3 Neuropatisk smärta	196
	7.4.4 Svaga opioider	204
	7.4.5 Invasiva metoder	210
	7.4.6 Andra indikationer	212
	7.4.7 Hälsoekonomiska aspekter	214
	7.4.8 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	216
7.5	Epilepsiläkemedel	221
	7.5.1 Trigeminusneuralgi	222
	7.5.2 Polyneuropatismärtor (PNS)	224
	7.5.3 Postherpetisk neuralgi (PHN)	228
	7.5.4 Centrala smärtor	230
	7.5.5 Blandade neuropatiska smärtor	232
	7.5.6 Systematiska genomgångar, översiktsartiklar	234
	7.5.7 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	236
7.6	Tramadol	241
	7.6.1 Nociceptiv (muskuloskeletal och visceral) smärta	242
	7.6.2 Neuropatisk smärta	250
	7.6.3 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	252
7.7	Botulinumtoxin	255
	7.7.1 Botulinumtoxin	256
	7.7.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	262
7.8	Capsaicin	265
	7.8.1 Capsaicin som smärtlindrande behandling	266
	7.8.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	268
7.9	Övriga smärtlindrande medel	271
	7.9.1 Ketamin, dextrometorfan	272
	7.9.2 Systemiskt klonidin	274
	7.9.3 Mexiletin	276
	7.9.4 Cannabinoider	278

7.9.5	Lokalanestetika topikalt och injicerat lokalt	280
7.9.6	Sympatikusblockad	282
7.9.7	Lokala steroidinjektioner	290
7.9.8	Glukosamin	294
7.9.9	Kondroitinsulfat	298
7.9.10	Invasiva metoder	302
7.9.11	Hälsoekonomiska aspekter	310
7.9.12	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	312
8.	Instrumentmetoder	321
8.1	Ryggmärgsstimulering (Spinal Cord Stimulation – SCS)	323
8.1.1	Angina pectoris	324
8.1.2	Smärta sekundär till arteriell cirkulationsinsufficiens i nedre extremiteterna (PVD)	328
8.1.3	Neuropatisk smärta	330
8.1.4	Ortopedisk smärta	332
8.1.5	Hälsoekonomiska aspekter	334
8.1.6	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	336
8.2	Radiofrekvensbehandling	351
8.2.1	Identifierade systematiska översikter och RCT	352
8.4	Motor cortex-stimulering (MCS)	355
8.4.1	Primärstudier med lågt bevisvärde för frågeställningen	356
8.5	Lesionella (destruerande) neurokirurgiska metoder	359
8.5.1	DREZ(Dorsal Root Entry Zone)-operationer	360
9.	Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS)	373
9.1	Systematiska översikter	374
9.2	Primärstudier	376
9.3	Hälsoekonomiska aspekter	378
9.4	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	380
10.	Fysisk aktivitet/träning, avspänning, biofeedback, massage, manipulation och fysikalisk terapi samt ortoser	383
10.1	Träning som behandling i nacke och axlar	384
10.2	Träning som behandling vid ländryggssmärta	390
10.3	Träning som behandling av smärta i knä och fot	394

10.4	Träning som behandling vid artros	396
10.5	Träning som behandling vid reumatoid artrit	398
10.6	Träning som behandling vid fibromyalgi	400
10.7	Avspänning och biofeedback	402
10.8	Massage	406
10.9	Manipulation	408
10.10	Fysikalisk terapi och ortoser	412
10.11	Hälsoekonomiska aspekter	418
10.12	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	420
11.	Akupunktur och triggerpunktsbehandling	433
11.1	Systematiska översikter och metaanalyser	434
11.2	Primärstudier	438
11.3	Hälsoekonomiska aspekter	444
11.4	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	446
12.	Ytterligare alternativmedicinska metoder	451
12.1	Primärstudier	452
12.2	Översikter	466
12.3	Hälsoekonomiska aspekter	468
12.4	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	470
13.	Behandling av långvarig smärta i ansikte och käkar	479
13.1	Systematiska översikter och metaanalyser	480
13.2	Odontologiska behandlingsmetoder	482
13.3	Farmakologiska behandlingsmetoder	484
13.4	Beteendevetenskapliga behandlingsmetoder	488
13.5	Fysikaliska behandlingsmetoder	490
13.6	Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen	492
14.	Långvarig smärta hos barn	499
14.1	Systematiska översikter	500
14.2	Psykologisk behandling	502
14.3	Läkemedel	504
14.4	Sympatikusblockad, epiduralblockad	506
14.5	Fysioterapi, sjukgymnastik	508

14.6	Akupunktur, transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) och övrig behandling	510
16.	Ordlista	515
17.	Projektgrupp och externa granskare	525

Läsanvisningar

I denna rapport har tabellerna, som innehåller extraherade data från inkluderade studier, samlats i en separat volym (Volym 2). Tabellerna har samma numrering som sina huvudkapitel i Volym 1. Eftersom tabeller saknas i några kapitel (Inledning, Metodik för sökning och utvärdering av litteraturen, Utfallsmått i smärtforskningen, Deep brain-stimulering och Etiska aspekter) startar Volym 2 med Tabell 4.4 och slutar med Tabell 14.6.

4. Patienters erfarenheter av långvarig smärta

Tabell 4.4 Kvalitetsgranskade studier.

Författare År, referens Land	Metodansats	Informanter	Resultat
Baird CL 2000 [1] USA	Grounded theory	18 kvinnor med artrit Ålder: 65–92 år Smärta >12 mån	<u>Kärnkategori</u> Att leva med artros <u>Mellankategorier</u> Att leva med smärta. Att ha svårt att utföra saker
Cagle CS 2000 [2] USA	Innehållsanalys	10 kvinnor med fibromyalgi Ålder: 38–49 år	<u>Fyra teman</u> Smärta. Trötthet. Depression. Sömnsvårigheter
Cudney SA 2002 [3] USA	Innehållsanalys	10 kvinnor	Smärta. Trötthet. Depression. Sömnsvårigheter
Dudgeon BJ 2002 [4] USA	Fenomenologi (Giorgi)	9 personer Smärta >6 mån	Smärta som sammansatt fenomen. Smärta som mysterium. Smärta tas personligt
Gibson JM 1998 [5] England	Grounded theory	9 personer med perifer vaskulär sjukdom Kv/Män: 3/6 Ålder: 62–75 år Smärta >18 mån	Smärta. Någon annans problem. Minskande av horisonter. Orkeslöshet

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Hög	Medelhög	Kategorierna har låg originalitet. Studien är metodologiskt något utvecklad
Är metodologiskt utvecklad	Låg	De fyra teman har låg originalitet
Otydlig förankring av tolkning i data	Låg	En studie som metodologiskt har en del övrigt att önska. Det blir också kanske mer en beskrivning av symtom
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	En bra studie med ett klart syfte, har en metod som går att följa ganska bra och där kategorierna är rimliga och logiska med en bra diskussion
Metodisk medvetenhet otydlig. Något otydlig förankring av tolkning i data	Medelhög	Ett ganska bra resultat, dvs kärnkategorierna är relevanta. Det är lite svårt att se den empiriska relationen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informanter	Resultat
Grace VM 1995 [6] Nya Zeeland	Diskursanalys	36 kvinnor	En utförlig beskrivning av ett typfall
Hall-Lord ML 1994 [7] Sverige	Grounded theory	Kv/Män: 7/11	<i>Fyra närbesläktade aspekter</i> Sensorisk. Intellektuell. Känslomässig. Existentiell
Hallberg LR 1998 [8] Sverige	Influerad av grounded theory, endast intervjuer	22 kvinnor med fibromyalgi Ålder: 22–60 år	<i>Två huvudkategorier</i> Psykosocial sårbarhet. Upprätthållande krafter
Hallberg LR 2000 [9] Sverige	Grounded theory, endast intervjuer	22 kvinnor med fibromyalgi Ålder: 22–60 år	<i>Huvudkategori</i> Helt upptagen av smärta och underkategorier: Subjektiv smärtbeskrivning, varierande sätt att bemästra smärta och att kommunicera smärta
Hamberg K 1999 [10] Sverige	Grounded theory, endast intervjuer	22 kvinnor med muskuloskeletal smärta Ålder: 21–61 år	Erfarenhet av våld. Våld och smärta. Svårigheter att berätta. Rädsla för lyssnarens uppfattning. Antydning om våld. Förutsättningar för avslöjande

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Metodisk medvetenhet otydlig	Låg	Resultatet är ganska diffust och svårgripbart
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Medelhög	En grounded theory-studie som också har observation. Det är en bra studie. Den existentiella aspekten är dåligt underbyggd och därmed faller studien lite i kvalitet
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Hög trovärdighet i resultaten, enbart intervjuer. Stora likheter med innehållsanalys, utgår
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Hög trovärdighet i resultaten, enbart intervjuer. Likheter med innehållsanalys
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Hög trovärdighet i resultaten. Syftet är att beskriva vad som kännetecknar denna grupp patienter snarare än upplevelsen som sådan, liknar innehållsanalys. Ej vårt fokus

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informanter	Resultat
Hellström C 1996 [11] Sverige	Fenomenologisk– hermeneutisk, fallstudie	Kv/Män: 2/2 Ålder: 48–73 år Smärta >12 mån	<i>Tio kategorier</i> Byte av perspektiv. Fast i tiden. Att stänga inne tiden. Framtid. "Andras" tid. Min tid. Tid som vi delar. Inflytande i tid. Tid av många slag. Direkt erfarenhet av tid som ett förlopp. Lärande. Dela med sig av livshistoria. Tidsvariation i den långvariga smärtan
Hellström O 1999 [12] Sverige	Fenomenologisk– psykologisk metod	20 patienter med fibromyalgi varav 10 analyserades Kv/Män: 9/1 Ålder: 32–55 år Smärta >12 mån	Ansats. Oförutsedd. Osynlig och med symtom som ger oförmåga att arbeta. Sökande efter bekräftelse som en sjuk person, dvs som drabbad av en diagnosbar sjukdom. Sökande efter en orsak till lidande. Krav på sig själv. Hantera upplevelser av hotande misslyckande. Undviker tankar på framtiden

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	En intressant studie där syftet var att studera innebörden av tid hos patienter med långvarig smärta. Ej vårt fokus i rapporten
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Syftet var att beskriva hur patienterna upplever meningen med fibromyalgibesvären

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informanter	Resultat
Henriksson CM 1995 [13] Sverige/USA	Kvalitativ induktiv analys	40 kvinnor med fibromyalgi (20 från Sverige och 20 från USA) Ålder: 16–57 år Smärta >12 mån	En typologi av strategier för hur patienterna lever med sina besvär beskrivs. Denna innefattar: rutiner, utförande av vardagsaktiviteter, anpassning till ändrade förmågor, förändring av livssituation, attityder till begränsningar
Honkasalo ML 2000 [14] Finland	Innehållsanalys	20 patienter (10 med idiopatisk smärta och 10 med neurogenetisk smärta) Ålder: 35–65 år Smärta >12 mån	<u>Tema</u> Splittring. Missuppfattningar om hälso- och sjukvård. Inte att lita på. Betydelsen av en diagnos. Den eländiga kroppen. Anledning till smärtan. Längtan till det förgångna. Lugn och tröst
Howell SL 1994 [15] USA	Grounded theory	19 kvinnor med olika tillstånd med långvarig smärta Ålder: 21–76 år Smärta >12 mån	Smärtan tar över. Fyller mitt liv med smärta och förtvivlan. Fyller mitt liv med nytt hopp. Smärtan gör mitt liv meningsfullt
Johansson EE 1999 [16] Sverige	Grounded theory, endast intervjuer, genderperspektiv	22 kvinnor med muskulo- skeletal smärta Ålder: 21–61 år	Kroppsliga företeelser. Förklaring. Konsekvenser för dagligt arbete. Konsekvenser för själv- uppfattning. Kommer fram till en teori om brist på kontroll
Klopstad- Wahl A 2002 [20] Norge	Grounded theory, enbart intervjuer	22 patienter med psoriasis Kv/Män: 12/10 Ålder: 20–80 år	Kroppsligt lidande (kärnkategori). Den synliga kroppen. Social sårbarhet. Förbli på rätt köl. En allt förtärande sjukdom

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Medelhög	Låg	En intressant studie men metoden är dåligt beskriven. Poängen är att jämföra upplevelse av att leva med muskulär smärta i Sverige och USA. Med tanke på kontext (sammanhang) är det inte helt oproblematiskt att göra en sådan jämförelse
Alla krav i hög kvalitet uppfylls även om resultatdelen ser något annorlunda ut	Hög	En studie och som fångar upplevelsen. Här görs inga jämförelser mellan grupper av patienter
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Metoden är väl synlig och resultaten tydliga
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	En spännande studie som har utgångspunkt i grounded theory, med enbart intervjuer, och som kommer fram till en teori om fenomenet. Studien har ett genderperspektiv
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Grounded theory med enbart intervjuer. Studien och kategorierna är intressanta och endast delvis relevanta eftersom kategorierna missar det specifika för patienterna med psoriasis. Diskussionen är påtagligt irrelevant, diskuterar inte alls resultatet utan allmänna problem för patienter med psoriasis

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informeranter	Resultat
Kodiath MF 1992 [17] USA	Grounded theory	40 patienter med långvarig smärta (20 från Indien/20 från USA) Ålder: 25–91 år	
Krasner D 1998 [18] USA	Fenomenologi enligt Hidegerian	14 patienter med bensår Kv/Män: 7/7	Förväntad smärta från bensåret. Känsla av vanmakt. Svullnad = smärta. Kan inte stå. Stör arbetet. Smärtan börjar om igen. Smärtsamt att få såret omskött. Måste göra stora livsstilsförändringar. Finna tillfredsställelse i nya aktiviteter
Kugelmann R 1999 [19] USA	Diskursanalys	14 personer Kv/Män: 7/7	Smärta och existens. Förlust och sorg. Smärta och att vara närvarande. Ett rop på rättvisa
Laschinger SJ 1999 [21] USA	Fenomenologi	22 patienter med HIV/AIDS Kv/Män: 1/21	Fysisk smärta. Smärtsamma förluster. Smärtan att inte veta. Social smärta och strategier för att bemästra smärtan
Mannerkorpi K 1999 [22] Sverige	Fenomenologi (Karlsson)	11 patienter med fibromyalgi (smärta >12 mån) Ålder: 24–54 år	Kämpande. Anpassande. Misströstande. Ger upp
Mortimer CM 2002 [23] Storbritannien	Fokusgrupper och analys med Nudist	31 patienter, benamputerade med fantomsmärtor Kv/Män: 13/18 Ålder: 36–74 år	Status och omfattning av smärtan Karaktär på smärtan

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Fler krav i hög kvalitet uppfylls, men kategorierna blir tveksamma och jämförelsen är oklar	Låg	En jämförelse av kvaliteter i Indien och USA. Utgår då den är svårbegriplig
Flera krav i hög kvalitet uppfylls men kategorierna är inte på samma abstraktionsnivå	Medelhög	En intressant studie där fyra nyckelteman är rimliga men där de andra fyra är tema på en annan nivå. Blandar angreppssättet med kvantitativ metod men har ändå en ganska intressant och välformulerad argumentation för detta
De flesta krav i hög kvalitet uppfylls inte	Låg	Metodologiskt annorlunda och blir därmed svårbedömd
Alla krav i hög kvalitet uppfylls inte	Medelhög	En fenomenologisk studie där metodmedvetenheten är något begränsad och där tema kommer upp som är dåligt relaterade till varandra. Djupet och giltigheten kan ifrågasättas. En något ytlig studie
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	En studie där patienters upplevelser av sina symtom studeras och därmed kommer den delvis i utkanten av vårt fokus
Uppfyller inte kvalitetskraven	Låg	Ett syfte som går åt flera håll och resultatet blir inga kvalitativa kategorier

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informeranter	Resultat
Newshan G 1998 [24] USA	Fenomenologisk (van Manen)	11 personer med AIDS under sjukhusvistelse (7 vita) Kv/Män: 3/8 Ålder: 28–44 år Litteratur, visor, film, poesi	5 huvudtema med underrubriker; <ul style="list-style-type: none"> • kunskap om smärta. • uthärda smärta. • smärtans inverkan. • att ha AIDS. • att vara drogmissbrukare
Peolsson M 2000 [25] Sverige	Innehållsanalys	37 personer som kommer till ett rehabiliteringscentrum vid ett sjukhus (smärta >6 mån) Kv/Män: 23/14 Ålder: 24–53 år (kv), 21–56 år (män)	Smärta är ett dynamiskt fenomen som man lär sig leva med. Smärtan har en struktur. Man lär sig smärtans variation och miljö- triggers samt hur man bäst balanserar sina resurser i dagligt liv
Rowat KM 1985 [26] Kanada och USA?	Metodansatsen oklar Semistrukturerad intervju	40 anhöriga till personer med långvarig smärta (smärta >6 mån) Kv/Män: 19/21 Ålder: 33–71 år	Anhöriga upplever osäkerhet och hjälplöshet. Smärtan påverkar hela familjen, främst emotionellt
Schaefer KM 1997 [27] USA?	Metodansatsen i oklar, troligen fenomenolog (van Manen)	8 kvinnor med fibromyalgi varav 4 deltog i supportgrupp som skriver dagbok i 3 mån (smärta >1 år)	<u>Sex teman</u> <ul style="list-style-type: none"> • smärtan är både fysisk och mental. • rädsla för smärta hindrar. • lidande blir resultat om man lämnar sin dagliga rutin. • självkännedom är hjälp i sjukdomskontroll. • stress påverkar hur man mår. • distrahering ökar komforten
Seers K 1996 [28] UK	Metodansatsen oklar. Osyste- matiska teman för att illustrera en kvantitativ studie Utförd <1993 Anteckningar från intervju = ej band	75 personer med icke-malign smärta vid en smärtklinik Kv/Män: 76%/24% Ålder: 21–86 år	Medicinska metoder hjälper ej. Man måste bli trodd. Smärtan påverkar familj och vänner. Lära sig leva med smärtan

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Alla krav i hög kvalitet uppfylls	Hög	Anger inte hur länge informanterna haft smärta, troligen länge
Flera krav i hög kvalitet uppfylls	Medelhög	Saknas diskussion om tolkningens trovärdighet och tillförlitlighet
Egentligen inte kvalitativ metod, intervjuer används för att illustrera enkätsvar	Låg	Ej kvalitativ metod
Dåligt dokumenterad metodisk medvetenhet. Otydlig förankring av tolkning i datan	Medelhög	Liten studie, egentligen endast 7 som fullföljde. Resultatet beskrivs med hjälp av typbeskrivningar
Saknar analys. Otydlig förankring av tolkning i datan	Låg	Del av annan kvantitativ studie, ingen egen studie

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informanter	Resultat
Smith AA 1999 [30] USA	Konstant komparativ metod (Strauss), klassificeras som grounded theory	30 personer vid smärtklinik (smärta >12 mån) Kv/Män: 73,3%/26,7% Ålder: 31–82 år	<u>Sex teman</u> <ul style="list-style-type: none"> • emotionell påfrestning. • upplevd distansering från familjemedlemmar. • oförmåga att ta del av svåra känslor. • stark ömsesidig involvering i familjemedlemmar och identifiering i deras problem. • familjen isolerad från samhället. • försök till läkning
Sturge-Jacobs M 2002 [29] Kanada	Fenomenologisk	9 kvinnor med fibromyalgi (symtom >1 år) Ålder: 30–56 år	Smärta är en av åtta kategorier. Pga att smärtan var långvarig och konstant närvarande orsakade den ett enormt fysiskt, psykosocialt och ekonomiskt lidande. Rädsla för fysisk kontakt
Söderberg S 1999 [31] Sverige	Fenomenologisk–hermeneutisk (inspirerad av Ricoeur)	14 kvinnor med fibromyalgi (ljusterapi) (symtom >1 år) Ålder: 35–50 år	Huvudfynd – en beskrivning av kvinnors upplevelse av att leva med fibromyalgi. Ett undertema är; En kropp med smärta och andra känslor i kroppen. Informanterna beskrev en utbredd långvarig smärta som involverar hela kroppen. Smärtan resulterade i ilska och irritation. Smärtan förstärktes när man inte blev trodd
Taylor B 2001 [32] Australien	Fenomenologisk	27 personer med reumatoid artrit Kv/Män: 18/7 Ålder: 48–85 år	Resultatet redovisas i tema, vilka är delar i det dagliga livet som informanterna anser vara viktiga att kunna hantera. Ett av dessa teman är; hantera metoder för att lindra smärta (innehållande bl a; vila, använda förskrivna läkemedel och hälsokost, lindra smärta genom att ligga ner och vila, meditation och avslappning)

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Dokumenterad metodisk medvetenhet. Systematik i alla led	Hög	Genererar "mid-range theory" från en systematisk begreppsram
Informanterna kontaktades vid två tillfällen efter intervjun för validering av analysen	Hög	Objektivering. Konsekvenser
Strukturerad analys enligt fenomenologisk–hermeneutisk metod	Hög	Objektivering. Konsekvenser
Validering av data i slutet av varje intervju, alternativt i en uppföljande intervju. Datainsamlings- och analysmetod väl beskrivna. Uppgifter om data- och analysmättnad saknas	Medelhög	Objektivering. Konsekvenser

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Metodansats	Informeranter	Resultat
Thomas SP 2000 [33] USA	Fenomenologisk	13 personer med långvarig, icke-malign smärta (smärta >7 mån) Kv/Män: 9/4 Ålder: 27–79 år	Upplevelser av att leva med långvarig smärta. Smärtan är en outröttlig plåga, ett monster som inte kan tämjas. Smärtan orsakar känslor av att kroppen är förändrad och motsträvig, samt leder till separation från andra människor. Tidsaspekt, existentiell kris och tankar om döden tas också upp

Trovärdighet	Kvalitetsbedömning	Kommentarer
Urvalsförfarandet otydligt beskrivet. Oberoende granskning av texten i analysfasen (av forskare). Knyter an till litteratur. Uppgifter om data- och analysmättnad saknas	Medelhög	Objektivering. Konsekvenser

Referenser

1. Baird CL. Living with hurting and difficulty doing: older women with osteoarthritis. *Clin Excell Nurse Pract* 2000;4: 231-7.
2. Cagle CS. Chronic pain affected the way individuals viewed their bodies, their relationships with others, and their sense of time... commentary on Thomas SP. A phenomenological study of chronic pain. *West J Nurs Res* 2000 Oct;22:683-99. 2000.
3. Cudney SA, Butler MR, Weinert C, Sullivan T. Ten rural women living with fibromyalgia tell it like it is. *Holist Nurs Pract* 2002;16:35-45.
4. Dudgeon BJ, Gerrard BC, Jensen MP, Rhodes LA, Tyler EJ. Physical disability and the experience of chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:229-35.
5. Gibson JM, Kenrick M. Pain and powerlessness: the experience of living with peripheral vascular disease. *J Adv Nurs* 1998;27:737-45.
6. Grace VM. Problems women patients experience in the medical encounter for chronic pelvic pain: a New Zealand study. *Health Care Women Int* 1995;16:509-19.
7. Hall-Lord ML, Larsson G, Boström I. Elderly patients' experiences of pain and distress in intensive care: a grounded theory study. *Intensive Crit Care Nurs* 1994; 10:133-41.
8. Hallberg LR, Carlsson SG. Psychosocial vulnerability and maintaining forces related to fibromyalgia. In-depth interviews with twenty-two female patients. *Scand J Caring Sci* 1998;12:95-103.
9. Hallberg LR, Carlsson SG. Coping with fibromyalgia. A qualitative study. *Scand J Caring Sci* 2000;14:29-36.
10. Hamberg K, Johansson EE, Lindgren G. "I was always on guard" – an exploration of woman abuse in a group of women with musculoskeletal pain. *Fam Pract* 1999;16:238-44.
11. Hellström C, Carlsson SG. The long-lasting now: disorganization in subjective time in long-standing pain. *Scand J Psychol* 1996;37:416-23.
12. Hellström O, Bullington J, Karlsson G, Lindqvist P, Mattsson B. A phenomenological study of fibromyalgia. Patient perspectives. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17:11-6.
13. Henriksson CM. Living with continuous muscular pain – patient perspectives. Part II: Strategies for daily life. *Scand J Caring Sci* 1995;9:77-86.
14. Honkasalo ML. Chronic pain as a posture towards the world. *Scand J Psychol* 2000;41:197-208.
15. Howell SL. Natural/alternative health care practices used by women with chronic pain: findings from a grounded theory research study. *Nurse Pract Forum* 1994;5:98-105.
16. Johansson EE, Hamberg K, Westman G, Lindgren G. The meanings of pain: an exploration of women's descriptions of symptoms. *Soc Sci Med* 1999;48:1791-802.
17. Kodiath MF, Kodiath A. A comparative study of patients with chronic pain in India

- and the United States. *Clin Nurs Res* 1992;1:278-91.
18. Krasner D. Painful venous ulcers: themes and stories about living with the pain and suffering. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1998;25:158-68.
 19. Kugelmann R. Complaining about chronic pain. *Soc Sci Med* 1999;49:1663-76.
 20. Klopstad-Wahl A, Gjengedal E, Hanestad BR. The bodily suffering of living with severe psoriasis: in-depth interviews with 22 hospitalized patients with psoriasis. *Qual Health Res* 2002;12:250-61.
 21. Laschinger SJ, Fothergill-Bourbonnais F. The experience of pain in persons with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1999;10:59-67.
 22. Mannerkorpi K, Kroksmark T, Ekdahl C. How patients with fibromyalgia experience their symptoms in everyday life. *Physiother Res Int* 1999;4:110-22.
 23. Mortimer CM, Steedman WM, McMillan IR, Martin DJ, Ravey J. Patient information on phantom limb pain: a focus group study of patient experiences, perceptions and opinions. *Health Educ Res* 2002;17:291-304.
 24. Newshan G. Is anybody listening? A phenomenological study of pain in hospitalized persons with AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1998;9:57-67.
 25. Peolsson M, Hyden L, Larsson US. Living with chronic pain: a dynamic learning process. *Scand J Occup Ther* 2000;7:114-25.
 26. Rowat KM, Knafel KA. Living with chronic pain: the spouse's perspective. *Pain* 1985;23:259-71.
 27. Schaefer KM. Health patterns of women with fibromyalgia. *J Adv Nurs* 1997;26:565-71.
 28. Seers K. The patients' experiences of their chronic non-malignant pain. *J Adv Nurs* 1996;24:1160-8.
 29. Sturge-Jacobs M. The experience of living with fibromyalgia: confronting an invisible disability. *Res Theory Nurs Pract* 2002;16:19-31.
 30. Smith AA, Friedemann ML. Perceived family dynamics of persons with chronic pain. *J Adv Nurs* 1999;30:543-51.
 31. Söderberg S, Lundman B, Norberg A. Struggling for dignity: the meaning of women's experiences of living with fibromyalgia. *Qual Health Res* 1999;9:575-87.
 32. Taylor B. Promoting self-help strategies by sharing the lived experience of arthritis. *Contemp Nurse* 2001;10:117-25.
 33. Thomas SP. A phenomenologic study of chronic pain. *West J Nurs Res* 2000;22:683-99; discussion 699-705.

5. Multimodal rehabilitering

Tabell 5.1 Identifierade systematiska översikter inom rehabiliteringsområdet.

Författare År, referens	Population	Typ och antal av inkluderade studier
Flor H 1992 [1]	Långvarig ryggsmärta	65 studier inkluderade med olika design (RCT, CCT m fl); antal RCT framgår ej. 3 089 patienter. 1973–1989
Guzmán J 2001 [2]	Långvarig ländryggssmärta	10 RCT omfattande totalt 1 964 patienter. 1989–1997
Karjalainen KA 1999 [3]	Fibromyalgi, generaliserad muskuloskeletal smärta	7 studier inkluderade varav 4 RCT. 1 050 patienter och av dessa 376 i RCT. Studier mellan 1966–1998
Karjalainen K 2001 [4]	Långvarig nacksmärta, långvarig skuldersmärta	2 studier inkluderade (RCT och CCT). Totalt antal patienter anges ej
Morley S 1999 [5]	Långvarig smärta exklusive huvudvärk	33 RCT identifieras varav 25 var lämpliga för metaanalys. 1 672 patienter. 1985–1996
Nielson WR 2001 [6]	Långvarig smärta	21 RCT varav 12 rörande långvarig ländryggssmärta och 3 fibromyalgi. Totalt antal patienter anges ej
Oliver K 2001 [7]	Fibromyalgi	11 interventioner identifieras varav 5 är RCT Totalt 873 patienter varav 426 i RCT. 1994–1999
SBU-rapport 145, kapitel 17 2000 [8]	Nacksmärta och ländryggssmärta (både akut och långvarig)	Kognitiv beteendeterapi: 28 RCT (i huvudsak långvarig smärta). 2 185 patienter. 1982–1998
SBU-rapport 145, kapitel 12 2000 [8]	Nacksmärta och ländryggssmärta (både akut och långvarig)	Beteendeterapi (här ingår också t ex KBT): 10 RCT (blandat akut och långvarig). Multimodal smärtbehandling: 10 RCT. Framgår ej antalet patienter. Studier mellan 1983–1998
Schonstein E 2002 [9]	Akut och långvarig smärta	18 RCT. 1991–1999. Antal framgår ej

Inklusions- och exklusionskriterier

Interdisciplinär behandling vid en multidisciplinär smärtklinik.
Publicerat 1960–1990

Långvarig ländryggssmärta >3 mån duration (med eller utan ischias). En av grupperna skulle erhålla multimodal biopsykosocial rehabilitering, dvs minst en fysisk dimension och en ytterligare dimension (psykologisk, social eller yrkesmässig).
En av grupperna skulle få kontrollbehandling, vilken ej fick uppfylla kriterierna för multimodal rehabilitering. Studien måste inkludera en uppföljningsvariabel från minst ett av områdena: smärtintensitet, total förbättring, funktionsstatus, livskvalitet och anställningssituation. Ryggskolor exkluderades såvida de ej var del av ett program som uppfyllde kriterierna för multimodal rehabilitering

RCT eller CCT. Multimodal rehabilitering (dvs läkarbedömning + psykologisk och/eller yrkesmässig intervention). 18–65 år. Definierade utfallsmått

RCT eller CCT. Multimodal rehabilitering (dvs läkarbedömning + psykologisk och/eller yrkesmässig intervention). 18–65 år. Definierade utfallsmått

RCT. Långvarig smärta exklusive huvudvärk. Kognitiv beteendeterapi

RCT. Långvarig smärta. Unimodal eller multimodal biopsykosocial rehabilitering

Använda sökorden: "fibromyalgia", "treatment", "intervention"

RCT. Långvarig ländryggssmärta

Vuxna. Arbetshandikapp relaterat till nack- eller ryggsmärta. Studerade fysiska träningsprogram

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.1 fortsättning

Författare År, referens	Population	Typ och antal av inkluderade studier
Thomsen AB 2001 [10]	Långvarig icke-malign smärta (dvs fibromyalgi, ryggsmärta och blandade långvariga smärtor)	9 olika studier (14 artiklar) varav 4 RCT. Antal patienter anges ej

Inklusions- och exklusionskriterier

Långvarig icke-malign smärta >6 mån duration.
Minst tre olika medicinska specialiteter eller professioner

Tabell 5.2 Identifierade RCT.

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Alaranta H 1994 [11]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 55%/44% Medelålder: 41±5 år	I1: Funktionell restoration + psykosociala insatser 42 tim/v i 3 v + 3 v hemträning. Patient i sluten vård, behandlingsteam (n=152, bortfall 2%). I2: Rehabilitering som vanligt (mer passiva terapier) 15–20 tim/v i 3 v. Patient i sluten vård, enstaka professioner? (n=141, bortfall 2%) 3 och 12 mån uppföljning
Altmaier EM 1992 [12]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 27%/73% Medelålder: 40 år	I1: Multimodalt rehabiliterings- program. Insattid, typ av program, antal professioner oklart (n=21, bortfall 5%). I2: Multimodalt rehabilitering- program + psykologiska insatser. Insattid, typ av program, antal professioner oklart (n=24, bortfall 4%) 6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer***Förbättring av I1 jämfört med I2*

Rörlighet (4 mått): Kv: 2 mått sign/Män: 4 mått ns
Styrka uthållighet (2 mått): Kv: ns/Män: ns
Subjektiv skattning av kapacitet (2 mått): Kv: 2 mått sign/Män: ns
Pain and the Disability Index (Million): Kv: sign/Män: sign
Antal besök hos läkare: Kv: ns/Män: ns
Antal sjukgymnastiska behandlingsperioder: Kv: ns/Män: ns
Antal dagar sjukskriven senaste 12 mån: Kv: ns/Män: ns
WHO Occupational Handicap: Kv: sign/Män: ns
BDI: Kv: ns/Män: ns

Symptom Check List: Kv: ns/Män: ns
Multidimensional Health Locus of Control: Kv: ns/Män: ns
Social Adjustment Scale: Kv: ns/Män: ns
Karolinska Scales of Personality: Kv: sign/Män: ns

8/19 delskalor I1 sign bättre än I2 för män. 1/19 delskalor
I1 sign bättre än I2 för kvinnor

Högt
Oklart om antalet
delskalor för de olika
instrumenten. Troligen
19 stycken

Gruppskillnader 6 mån uppföljning

Low Back Pain Rating Scale: ns
Arbetsåtergång I samma jobb/motsvarande: ns
Arbetsåtergång tillgänglig helt/delvis: ns
MPQ (2 skalor): ns
MPI (2 skalor): ns

Över tid

Low Back Pain Rating Scale: sign
MPQ (2 skalor): sign
MPI (2 skalor): sign

0/7 skalor visar gruppskillnader vid 12 mån uppföljning.
Över tid sker sign förändringar på 4/4 av ovanstående skalor

Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Basler HD 1997 [13]	RCT	Långvarig ländryggssmärta remitterad till 3 smärtcentra i Tyskland Kv/Män: 76%/24% Medelålder: 49±10 år	I: Sedvanlig behandling (ej kirurgi) och i tillägg till detta KBT 12 sessioner a 2,5 timmar. Typ och antal oklart (n=47, bortfall 19%). K: Sedvanlig behandling (ej kirurgi). Typ och antal oklart (n=47, bortfall 11%) 6 mån uppföljning för I men enbart direkt efter för K
Becker N 2000 [14]	RCT	Långvarig icke-malign smärta (smärta: 9–10 år) 60–69% kvinnor Medelålder: 55–57 år	I1: KBT. Patient i öppen vård, teambehandling insatstid: 11±7 mån (n=63, bortfall 11%). I2: Planläggning gemensamt mellan allmänläkare och smärtspecialist. Olika professioner. Patient i öppen vård, insatstid: 11±7 mån (n=63, bortfall 25%). K: Väntelista med behandling hos allmänläkare (n=63, bortfall 16%) 6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Omedelbart efter insats

Lågt

Smärtintensitet: sign
Kontroll över smärtan: sign
Dagar utan smärta: ns
Dagar med smärtmedicin: ns
Heidelberg Coping Scale (7 delskalor): 3 av 7 sign
Düsseldorf Disability Scale (5 delskalor): 3 av 5 sign

8/16 utfallsmått sign

Öppen del – 6 mån uppföljning för I

Smärtintensitet: sign
Kontroll över smärtan: sign
Dagar utan smärta: ns
Dagar med smärtmedicin: ns
Heidelberg Coping Scale (7 delskalor): 2 av 7 sign
Düsseldorf Disability Scale (5 delskalor): 3 av 5 sign
Dagar frånvarande från arbetet senaste 6 mån: ns

7/17 utfallsmått sign

Gruppskillnader 6 mån uppföljning

Medelhögt

VAS (smärta): I1 sign bättre än I2 och K
Likert-skala (smärta): I1 sign bättre än I2 och K
Sömn: ns
HAD (2 delskalor): I1 sign bättre än K (1/2 delskalor)
Psychological General Well-being Scale (generellt):
I1 sign bättre än I2 och K
SF-36 (8 delskalor): I1 sign bättre än I2 och K (3/8 delskalor)
Mängd opiod: ns
Antal patienter behandlade med opiod: ns
Opiods "on demand": sign i I1
Enbart långverkande opiod: sign i I1 och I2
Antidepressiva eller antiepileptika: sign i I1
Acetylsalicylsyra, paracetamol eller icke-steroida
antiinflammatoriska medel: ns

Över tid

I1: 9/20 skalor visar sign förbättringar
I2: 1/20 skalor visar sign förbättringar
K: 8/20 skalor visar sign försämringar (!)

10/20 sign med fördel för I1 jämfört med K vid 6 mån
uppföljning. Över tid också mer påtagliga förändringar i I1

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Bendix AF 1997 [15]	RCT	Långvarig ländryggssmärta och med risk för att slås ut från arbetslivet Kv/Män: 72%/28% Median: 40–43 år	I1: Funktionell restoration + psykologiska insatser, totalt 135 timmar under 6 v. Patient i slutna vård, behandlingsteam (n=46, bortfall 17%). I2: Träning + ryggskola totalt 24 tim under 6 v. Patient i slutna vård, flera professioner (n=43, bortfall 28%). I3: Mindre träning än i I2 men med psykologisk smärthantering 24 tim under 6 v. Patient i slutna vård, behandlingsteam (n=43, bortfall 21%) 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader 12 mån uppföljning

Arbetsberedda: I1 sign fler än I2 och I3

Kontakter med sjukvårdssystemet: I1 sign bättre än I2 och I3

Antal dagar sjukskriven: I1 sign bättre än I2 och I2 sign bättre än I3

Smärtintensitet rygg: I1 sign bättre än I2 och I3

Smärtintensitet ben: I1 sign bättre än I2 och I3

Subjektiv skattning av ADL-förmåga: I1 sign bättre än I2 och I3

Deltagande i fysisk aktivitet: I1 sign bättre än I2 och I3

Medicinering: ns

Medelhögt

Över tid

Arbetsberedda: I1 sign fler

Smärtintensitet rygg: I1 sign bättre

Smärtintensitet ben: I3 sign bättre

Subjektiv skattning av ADL-förmåga: I1 sign bättre

7/8 utfallsmått sign till förmån för I1 vid 12 mån uppföljning.

Förändringarna över tid i huvudsak förlagda till I1

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Bendix AF 1998 [16]	RCT (2 del- projekt)	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 61%/39% Medelålder: ca 41 år	<p><u>Delprojekt A</u> I: Funktionell restoration + psyko- logiska insatser 3 v 8 tim/dag + 3 v med 8 tim/v (totalt 135 tim) (n=55, bortfall 11%). K: Ingen behandling erbjöds (n=51, bortfall 4%)</p> <p><u>Delprojekt B</u> I1: Funktionell restoration + psykologiska insatser 3 v 8 tim/dag + 3 v med 8 tim/v (totalt 135 tim) (n=46, bortfall 13%). I2: Intensiv fysisk träning 3 tim/v i 6 v + 6 tim ryggskola (totalt 24 tim) (n=43, bortfall 35%). I3: Fysisk träning 1,5 tim/v + psykologisk insats 2,5 tim/v i 6 v (totalt 24 tim) (n=43, bort- fall 21%)</p> <p>I samtliga: patient i öppen vård, behandlingsteam. 24 mån uppföljning i båda projekten</p>

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader 24 mån uppföljning (Delprojekt A)

Medelhögt

Arbetsförmåga: ns

Pension: ns

Rapporterade dagar sjukskrivna: I sign bättre än K

Smärtintensitet rygg: ns

Smärtintensitet ben: ns

ADL: ns

Analgetikaförbrukning: ns

Idrottsdeltagande: ns

Skattning av totala situationen: ns

1/9 utfallsmått sign

Gruppskillnader 24 mån uppföljning (Delprojekt B)

Arbetsförmåga: I1 sign bättre än I2, I3). Ingen skillnad I2, I3

Pension: sign fler i I3 jämfört med I1

Rapporterade dagar sjukskrivna: ns (p=0,06)

Smärtintensitet rygg: I1 sign bättre än I3. Ingen skillnad I1, I2

Smärtintensitet ben: ns

ADL: I1 sign bättre än I2 och I3

Analgetikaförbrukning: ns

Idrottsdeltagande: ns

Skattning av totala situationen: I1 sign bättre än I2 och I3

5/9 utfallsmått I1 sign bättre än I2, I3

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Bendix T 2000 [17]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 65%/35% Medelålder: 42 år Sjukdomstid: senaste året. Arbetsförmåga	I1: Funktionell restoration 8 tim/d i 3 v (5 d/v). Patient i sluten vård, behandlingsteam (n=59, bortfall 24%). I2: Intensiv fysisk träning 1,5 tim/d, 3 d/v i 8 v. Patient i öppen vård, flera professioner (n=68, bortfall 28%) 12 mån uppföljning
Brox JI 2003 [18]	RCT	Ländryggssmärta med minst 1 års duration och med diskdegenaration L4–L5 och/eller L5–S1. 56% respektive 63% kvinnor Medelålder: 42–44 år ± 8 år	I1: Steloperation av rygg med sjukgymnastik postoperativt (n=37, bortfall 8%). I2: Kognitiv intervention, undervisning och övervakad träning i totalt 3 v med mellanliggande period (25 tim/v) (n=27, bortfall 3%) 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Gruppskillnader 12 mån uppföljning

Medelhögt

Arbetsberedda: ns
Antal vårdkontakter: ns
Antal dagar sjukskriven: ns
Smärtintensitet rygg: ns
Smärtintensitet ben: ns
Manniches Rating Scale avseende ADL: ns
Global behandlingseffekt: I1 sign bättre än I2

Över tid

Arbetsberedda: I2 sign fler
Smärtintensitet rygg: ns
Smärtintensitet ben: ns
Manniches Rating Scale avseende ADL: I1 och I2 sign bättre

1/6 utfallsmått sign till förmån för I1 jämfört med I2 vid 12 mån uppföljning. Över tid sker sign förändringar i 2/4 skalor

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Medelhögt

Primära effektvariabler

Oswestry Disability Index: ns

Sekundära effektvariabler

General Function Score: ns
VAS (ryggsmärta): ns
VAS (smärta nedre extremiteter): I1>I2
Medicinering: ns
Hopkins Symtom Check List-25 (emotionell påfrestning): ns
VAS (livstillfredsställelse): ns
Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (2 skalor): I2>I1 (2 skalor)
Fingertopp–golv-avstånd: I2>I1
Egenskattning av funktion: ns
Oberoende observatör: ns (70% bättre i I1, 76% i I2)
Arbete: ns

0/1 primärt utfallsmått visar sign skillnad. 4/12 sekundära utfallsmått uppvisade skillnader mellan grupperna. 1/12 till förmån för K1 och 3/12 till förmån för K2. Över tid förbättrades båda grupperna på 1/1 av primära effektvariabler och 11/12 av sekundära effektvariabler

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Bucklew SP 1998 [19]	RCT	Fibromyalgi enligt Yunus kriterier Kv/Män: 91%/9% Medelålder: 44±10 år	I1: Biofeedback-/relaxationsgrupp 1,5–3 tim/v i 6 v + vidmakt- hållande 1 ggn/mån (n=29, bortfall 14%). I2: Fysisk träningsgrupp 1,5–3 tim/v i 6 v + vidmakthållande 1 ggn/mån (n=30, bortfall 13%). I3: Kombination av I1 och I2 1,5–3 tim/v i 6 v + vidmakthållande 1 ggn/mån (n=30, bortfall 23%). K: Utbildnings- och uppmärksamhetsgrupp 1,5–3 tim/v i 6 v + vidmakt- hållande 1 ggn/mån (n=30, bortfall 10%) Alla grupper gällde patienter i öppen vård. Antalet professioner oklart 12 och 24 mån uppföljning
Burckhardt CS 1994 [20]	RCT	Fibromyalgi Kv/Män: 100%/0% Medelålder: 47±8 år	I1: Utbildning 1,5 tim/v i 6 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=31, bortfall 10%). I2: Utbildning 1,5 tim/v + sjukgymnastik 1 tim/v i 6 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=33, bortfall 33%). K: Fördröjd behandling (n=35, bortfall 31%) 7–11 mån uppföljning

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Medelhögt

Tender Point Index: ns
Myalgic Score: ns
Totalbedömning läkare: ns
VAS (smärtintensitet): ns
Pain Behaviour Observation Method (enl Keefe & Block): ns
AIMS – physical activity scale: I2, I3 sign bättre än K
Global Severity Index från SCL-90-R: ns
CES-D (depression): ns
Arthritis Self-Efficacy Scale (funktion): I2, I3 sign bättre än K
Arthritis Self-Efficacy Scale (smärta): ns
Arthritis Self-Efficacy Scale (annat): ns
Sömnindex: ns

Gruppskillnader vid 24 mån uppföljning

Tender Point Index: ns
Myalgic Score: ns
Totalbedömning läkare: ns
VAS (smärtintensitet): ns
Pain Behaviour Observation Method (enl Keefe & Block): ns
AIMS – physical activity scale: I2
Global Severity Index från SCL-90-R: ns
CES-D (depression): ns
Arthritis Self-Efficacy Scale (funktion): ns
Arthritis Self-Efficacy Scale (smärta): ns
Arthritis Self-Efficacy Scale (annat): ns
Sömnindex: ns

Över tid

I1: 4/11 och 3/11 skalor sign förbättrade vid 12 respektive 24 mån
I2: 5/11 och 3/11 skalor sign förbättrade vid 12 respektive 24 mån
I3: 5/11 och 7/11 skalor sign förbättrade vid 12 respektive 24 mån
K: 1/11 och 2/11 skalor sign förbättrade vid 12 respektive 24 mån

1/12 respektive 0/12 utfallsmått visar I2, I3 sign större förbättring än K vid 12 och 24 mån. Över tid flest förbättringar i I1–I3, framför allt I3

Över tid

Medelhögt

Fibromyalgia Impact Questionnaire (8 delskalor + totalt):
I1: 2 delskalor visade sign förbättringar
I2: 6 delskalor + totalt visade sign förbättringar
K: 2 delskalor visade sign förändringar

I2 visar fler sign förändringar

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Flor H 1993 [21]	RCT	Långvarig ryggsmärta eller långvarig smärtsam käk- funktionsstörning Kv/Män: 60%/40% Medelålder: 42±10 år	I1: Elektromyografi-biofeedback (inkl stresshantering och undervisning) 8 st 60 min sessioner, typ och antal oklart (n=26, bortfall 12%). I2: KBT 8 st 60 min sessioner, typ och antal oklart (n=26, bortfall 15%). K: Behandling som vanligt (n=26, bortfall 12%) Vid 24 mån uppföljning bortfaller ytterligare 8 st men oklart fördelning i grupperna 6 och 24 mån uppföljning
Friedrich 1998 [22]	RCT	Långvarig ländryggssmärta med eller utan utstrålning Kv/Män: 56%/44% Medelålder: 44±11 år	I1: Kombinerat tränings- och motivationsprogram (10 tränings- omgångar á 25 min 2–3 gånger per vecka + 5 motivationsomgångar). Patient i öppen vård, 2 professioner (n=49, bortfall 10%). I2: Standardiserat träningsprogram (10 träningsomgångar á 25 min 2–3 gångar per vecka). Patient i öppen vård, 1 profession (n=49, bortfall 0%) 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer***Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning*

MPI (smärtintensitet): I1 sign bättre än I2 och K
MPI (påverkan på dagligt liv): I1 sign bättre än I2 och K
MPI (känslomässig utmattning): I1 sign bättre än I2 och K
MPI (hantering av livssituation): ns
Pain Related Self Statements (katastrofiering): ns
Pain Related Self Statements (aktiv coping): I1 och I2 sign bättre än K
Tubingen Pain Behaviour Scale: ns
Antal läkarbesök senaste 3 mån: I1 och I2 sign bättre än K
Elektromyografi (vid baseline): ns
Elektromyografi (vid stress): ns

Medelhögt
Svårt förstå
förändringar över tid

5/10 utfallsmått sign till förmån för I1 jämfört med K.

2/10 utfallsmått sign till förmån för I2 jämfört med K

Gruppskillnader vid 24 mån uppföljning

MPI (smärtintensitet): I1 sign bättre än K
MPI (påverkan på dagligt liv): ns
MPI (känslomässig utmattning): I1 sign bättre än I2 och K
MPI (hantering av livssituation): I1 sign bättre än K
Pain Related Self Statements (katastrofiering): ns
Pain Related Self Statements (aktiv coping): ns
Tubingen Pain behaviour scale: ns
Antal läkarbesök senaste 3 mån: I1 sign bättre än K
Elektromyografi (vid baseline): ns
Elektromyografi (vid stress): I1 sign bättre än K

5/10 utfallsmått sign till förmån för I1 jämfört med K.

0/10 utfallsmått sign till förmån för I2 jämfört med K

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Low Back Outcome Scale (funktionsinskränkning): I1 sign bättre än I2
Low Back Outcome Scale (arbetskapacitet): ns
Low Back Outcome Scale (smärtintensitet): I1 sign bättre än I2.
Finger-golv-avstånd (subjektiv): ns
Bukmuskulstyrka (subjektiv): ns

Medelhögt

Över tid (båda grupper)

Low Back Outcome Scale (funktionsinskränkning): sign
Low Back Outcome Scale (arbetskapacitet): ns
Low Back Outcome Scale (smärtintensitet): sign
Finger-golv-avstånd (subjektiv): sign
Bukmuskulstyrka (subjektiv): ns

2/5 utfallsmått sign till förmån för I1 vid 12 mån uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Harkapaa K, 1990 [23]	RCT	Långvarig ländryggssmärta alternativt återkommande ländryggssmärta de senaste 2 åren hos personer med tungt fysiskt arbete i minst 10 år. Kv/Män: 37%/63% Medelålder: ca 45 år (5–54 år)	I1: Modifierad ryggskola, rygg- och muskelpänning, värme eller elektroterapi, massage, fysisk träning + 2 gruppdiskussioner om smärthantering respektive ryggvård. Patient i slutenvård, 2 professioner (n=157). I2: Som I1 men exklusive massage och fysisk träning. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=159). K: Behandling som vanligt (n=160) Bortfall i hela materialet vid 30 mån: 15% Uppföljning efter 3, 8, 18, 22 och 30 mån (här de tre senare)

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Gruppskillnader vid 18 mån uppföljning

Pain Index: ns

Low Back Pain Disability Index: ns

Spinal lumbal rörlighet: ns

Höftrörlighet: ns

Bålstyrka: ns

Totalt fysiskt mått (summa fysiska mått): ns

Skillnad mellan I1 och I2 efter 22 mån (efter förnyelsesdos)

Pain Index: ns

Low Back Pain Disability Index: ns

Spinal lumbal rörlighet: ns

Höftrörlighet: ns

Bålstyrka: I1 bättre än I2

Totalt fysiskt mått (summa fysiska mått): ns

Gruppskillnader vid 30 mån uppföljning

Pain Index: ns

Low Back Pain Disability Index: ns

Behandlingsvinst på lång sikt: I1 sign bättre än K

Antal sjukskrivningsdagar alla sjukdomar: I1 sign bättre än K

Antal sjukskrivningsdagar pga muskuloskeletal besvär: I1 sign bättre än K

Förtidspensioner: ns

Spinal lumbal rörlighet: ns

Höftrörlighet: ns

Bålstyrka: I1 bättre än I2

Totalt fysiskt mått (summa fysiska mått): ns

0/2 utfallsmått (smärta och handikapp) respektive 0/4

(fysiska mått) visade sign förändringar. 2/3 utfallsmått

(sjukskrivning och förtidspension) visade sign förbättringar

till förmån för I1 jämfört med K

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Haugli L 2001 [25]	RCT	Långvarig muskuloskeletal smärta 88–98% kvinnor Medelålder: 43–44 år	I: Pedagogiskt program baserat på ett fenomenologiskt perspektiv och personpsykologi enl Kelly 4 tim var 14:e dag, 12 tillfällen, typ och antal oklart (n= 92, bortfall 16%). K: Behandling som vanligt (n=82, bortfall 46%) 12 mån uppföljning
Jensen IB 1997 [26]	RCT	Kvinnor med långvarig smärta som varit sjuk- skrivna minst 1 månad av senaste året och med anställning Kv/Män: 100%/0% Medelålder: 43–45 år (SD 8–9 år)	I1: Multimodalt kognitivt beteende- inriktat program speciellt utformat för kvinnor 8 tim/dag i 5 v. Patient i slutenvård, teambehandling (n=33, bortfall 12%). I2: Multimodalt kognitivt beteendeorienterat program 8 tim/dag i 5 v. Patient i slutenvård, teambehandling (n=27, bortfall 7%) 6 och 18 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Medelhögt

VAS (smärta): sign

VAS (coping med smärta): sign

VAS (coping med livsutmaningar): sign

Antal dagar frånvarande: sign

Förtidspensionering: sign

Antal läkarbesök: sign

Över tid

VAS (smärta): sign i I

VAS (coping med smärta): sign i I

VAS (coping med livsutmaningar): sign I

Antal dagar frånvarande: sign i I

6/6 utfallsmått sign till förmån för I

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

Medelhögt

Sjukskrivning: ns

VAS (smärtintensitet): ns

VAS (ångest): ns

BDI: I1 sign bättre än I2

Perceived Helplessness (modifierad Rheumatology Attitudes

Index; RAI): ns

CSQ (8 skalor): I1 sign bättre än I2 för 3 av 8 skalor

Global Self-rating index (GSI): ns

Funktionsinskränkning: I1 sign bättre än I2

Gruppskillnader vid 18 mån uppföljning

Sjukskrivning: ns

VAS (smärtintensitet): ns

VAS (ångest): ns

BDI: ns

Perceived Helplessness (modifierad Rheumatology Attitudes Index):

I1 sign bättre än I2

CSQ (8 skalor): I1 sign bättre än I2 för 5 av 8 skalor

Global Self-rating Index: ns.

Funktionsinskränkning: I1 sign bättre än I2

5/15 utfallsmått sign till förmån för I1 vid 6 mån uppföljning.

7/15 utfallsmått sign till förmån för I1 vid 18 mån uppföljning.

Analysen över tid saknas

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Jensen IB 2001 [27]	RCT	Långvarig (huvudsakligen) ryggsmärta Kv/Män: 55%/45% Medelålder: 43±10 år	I1: Beteendeorienterad sjukgymnastik 20 tim/v i 4 v, typ och antal oklart (n=54, bortfall 2%). I2: KBT 13–14 tim/v i 4 v, typ och antal oklart (n=49, bortfall 14%). I3: Kombination av I1 och I2, 33–34 tim i 4 v (n=49, bortfall 13%). K: Behandling som vanligt (n=48, bortfall 21%) 18 mån uppföljning
Kankaanpää M 1999 [28]	RCT	Långvarig ländryggssmärta med minst 3 mån duration och utan radikulära symtom och utan omfattande sjuk- frånvaro Kv/Män: 35%/65% Medelålder: ca 40 år	I: Aktiv rehabilitering under 12 v bestående av fysisk träning inklusive stretching och avslappning, beteendestöd och ergonomisk rådgivning 1,5 tim 2 ggr per vecka i 12 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=30, bortfall 10%). K: Passiva åtgärder i form av massage och termal terapi 1 ggr/v under 4 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=24, bortfall 8%) 6 och 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader vid 18 mån uppföljning

SF-36 individuella skalorna samt globalt:

Individuella skalor, kvinnor

I1 sign bättre än K på 1/6 skalor

I2 sign bättre än K på 6/8 skalor

I3 sign bättre än K på 3/6 skalor

Individuella skalor män

I3 sign bättre än K 1/6 skalor

SF-36 globalt: ns för män och kvinnor

Arbetsfrånvaro: Kvinnorna i I1 och I3 hade sign lägre omfattning av förtidspensionering

Sammanfattning

Kvinnor

1/10 utfallsmått sign till förmån för I1

6/10 utfallsmått sign till förmån för I2

4/10 utfallsmått sign till förmån för I3

Män

1/10 utfallsmått sign till förmån för I3

Högt

Medelhögt

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

VAS (smärtintensitet): I sign bättre än K

Pain Disability Index: I sign bättre än K

Elektromyografi trötthet höger: I sign bättre än K

Elektromyografi trötthet vänster: I sign bättre än K

(Elektromyografi trötthet totalt: I sign bättre än K

4/4 primärt utfallsmått visar sign skillnad efter 12 mån till förmån för I

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Keefe FJ 1990 [29]	RCT	Långvarig artros i knä Kv/Män: 72%/28% Medelålder: 64±11 år	I1: Coping-träning 10 sessioner á 90 min 1 ggn/v. Patient i öppen vård, antal professioner oklart (n=32, bortfall 6%). I2: Artrosutbildning 10 sessioner á 90 min en gång/v. Patient i öppen vård, antal professioner oklart (n=36, bortfall 3%). K: Behandling som vanligt (n=31, bortfall 10%) 6 mån uppföljning
Klimes I 1990 [30]	RCT + öppen del	Atypisk icke kardiell bröstsmärta. 35 randomiseras Kv/Män: 43%/57% Median: 41 år	I: KBT 11 tillfällen under högst 3 mån. Patient i öppen vård, 1 profession (n=18, bortfall 6%). K: Väntelista (n=17, bortfall 6%) 4–6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

AIMS

- Smärta: ns
- Funktionsinskränkning: I1 sign bättre än I2.
- Psykologiskt handikapp: I1 sign bättre än I2
- Smärtbeteende: ns
- Medicinintag: ns

2/5 utfallsmått visar sign bättre I1 än I2.
Däremot ej sign bättre gentemot K

Lågt

Gruppskillnader efter RCT-delen

Smärtfria dagar: I sign bättre än K

Smärtepisoder: I sign bättre än K

Aktivitetsundvikande: I sign bättre än K

Avbrott: I sign bättre än K

Lidande: I sign bättre än K

STAI: ns

BDI: I sign bättre än K

Symptom Rating Test: I sign bättre än K

7/8 utfallsmått sign

Öppen del

Gruppen på väntelista får behandlingen med samma resultat. 7/8 utfallsmått sign

Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Kole-Snijders AM 1999 [31] samt hälsoekonomi: Goossens ME 1998 [32]	RCT	Långvarig ländryggsmärta med observerbart smärtbeetende och diskrepans mellan kliniska fynd och smärtbeetende Kv/Män: 64%/36% Medel: 40±9 år	I1: Operant beteendeprogram + kognitivt program + relaxation (=KBT). Både patienter i slutet och öppen vård, teambehandling (n=59, bortfall 24%). I2: Operant beteendeprogram + gruppdiskussion. Både patienter i slutet och öppen vård, teambehandling (n=58, bortfall 24%). K: Väntelista i 8 v + operant rehabilitering som vanligt. Både patienter i slutet och öppen vård, teambehandling (n=31, bortfall 3 respektive 43%) 6 och 12 mån uppföljning
Lindh M 1997 [33]	RCT	Sjukskrivna helt 90 dagar och med icke-specifika smärtdiagnoser (dvs långvarig muskuloskeletal smärta, fibromyalgi, nack- och skuldersmärta, ländryggsmärta m m) Kv/Män: 62%/38% Medelålder: 40 år	I: Multimodalt rehabiliteringsprogram. Patient i öppen vård, teambehandling (n=315, bortfall 50%). K: Kontrollgrupp (n=296, bortfall 24%) 12, 36 och 60 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Gruppskillnader – klinisk utvärdering

Tre sammansatta effektvariabler identifieras med faktoranalys baserat på följande instrument: BAT (2 skalor), Checklist for Interpersonal Pain Behavior, Pain Cognition List (3 skalor), CSQ, Multidimensional Pain Locus of Control Questionnaire (1 av skalorna), VAS (smärtintensitet), Pain Rating Index från MPQ, Nijmegen Hyperventilation Questionnaire, BDI, Fear Survey Schedule och Minnesota Multiphasic Personality Inventory (8 kliniska skalor). De tre effektvariablerna benämns:

- Motoriskt beteende: ns
- Copingkontroll: ns
- Negativ affekt: ns

Högt
Bra sätt att behandla
effektvariablerna

Gruppskillnader – hälsoekonomi

Programkostnader: I1 dyrare än I2 och K
Totala direkta kostnader för vård: I1 dyrare än I2 och K
Totala direkta icke hälsovårdskostnader: I1 dyrare än I2 och K
Samtliga ovanstående kostnader skiljer sig dock inte sign

Indirekta kostnader: ns
The Maastricht Utility Measurement Questionnaire: ns
Global subjektiv skattning: ns

0/6 utfallsmått signifikanta

Gruppskillnader vid uppföljningarSvenskar

Arbetsåtergång:

12 mån: 73% i båda grupper

5 år: 85% i båda grupper

I arbete efter 12 mån: 45% i båda grupper, 5 år: 58% i I och 52% i K.

Antal dagar sjukskriven efter arbetsåtergång vid 36 mån: lägre i I än K

Lågt
Svårt att förstå de
använda måtten

Invandrare

Arbetsåtergång:

36 mån: 63% för I och 75% i K

5 år: 68 respektive 78%

I arbete efter 5 år: 36% i I och 31% i K.

Antal dagar sjukskriven efter arbetsåtergång: Ingen skillnad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Marhold C 2001 [34]	RCT	Muskuloskeletal smärta med lång och kort sjukskrivning (i huvudsak nack-skuldersmärta eller ländryggsmärta) Kv/Män: 100%/0% Medelålder: 46±9 år 25% invandrare	I1: KBT för lång sjukskrivning (>12 mån): medel 48 mån duration av smärta 2,5 tim/v i 12 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n= 18, bortfall 3–8%). I2: medel 10 mån duration av smärta 2,5 tim/v i 12 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=18, bortfall 3–8%). K1: Behandling som vanligt, kontroll till I1 (n=18). K2: Behandling som vanligt, kontroll till I2 (n=18) 6 mån uppföljning
Mayou RA 1997 [35]	RCT	Icke-kardiell bröstsmärta Kv/Män: 60%/40% Medelålder: 49±10 år	I: KBT baserat på Klimes och medarbetare 1990. Upp till 12 individuella sessioner med psykolog. Patient i öppen vård, 1 profession (n=20, bortfall 25–40%). K: Enbart bedömning (n=17, bortfall 41%) 6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

Sjukskrivning: I2 sign bättre än K2

MPI (13 delskalor): I1 sign bättre för 1/13 delskalor. I2 sign bättre för 5/13 delskalor

CSQ (10 delskalor): I2 sign 2/10 delskalor

BDI: ns

Pain and Impairment Rating Scale: I1 och I2 sign n

Disability Rating Index: I1 och I2 sig

För alla effektvariabler kombinerade (utom sjukskrivning):

I2 sign bättre än K2

Medelhögt

Över tid

I1: 2/27 skalor sign förbättring

K1: 3/27 skalor sign förbättring

I2: 9/27 skalor sign förbättring

K2: 0/27 skalor sign förbättring

3/27 utfallsmått sign till förmån för I1 i jämfört med K1.

11/27 utfallsmått sign till förmån för I2 i jämfört med K2.

Även över tid verkar förändringarna ske i I2

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

Bröstsmärta (4 aspekter): 1 av 4 sign bättre för I jämfört med K

Brief Symptom Inventory (2 skalor): ns

Whitley Index: ns

Disease Conviction Score: ns

Hyperventilation Score: ns

Aktiviteter (4 skalor): 3 av 4 sign bättre äför I jämfört med K

Lågt

Över tid

Bröstsmärta (4 aspekter): I1 2 av 4 sign

Brief Symptom Inventory (2 skalor): I1 1 av 2 sign

Whitley Index: ns

Disease Conviction Score: ns

Hyperventilation Score: ns

Aktiviteter (4 skalor): ns

4/13 utfallsmått sign bättre till förmån för I

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
McCarberg B 1999 [36]	RCT	Långvarig smärta hos deltagare i en friskvårdsorganisation där annan behandling misslyckats Kv/Män: 75%/25% Medelålder: 51–52 år	I: KBT-inriktat program 2 tim/v i 8 v. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=156, bortfall 28%). K: Enbart skriftlig information (n=197, bortfall 33%) 6 mån uppföljning
Mitchell RI 1994 [37]	RCT	Långvariga muskuloskeletala arbetsrelaterade skador (drygt 4 mån duration i genomsnitt) Kv/Män: 29%/71% 64% yngre än 45 år	I: Funktionell restoration med följande komponenter: • Fysisk träning • Funktionell simulering • Beteendemässigt eller psykosocialt stöd inkluderande t ex beteendeterapi kognitiv terapi, undervisning, avspänning biofeedback. 8 v, 5 d/v och 7 tim/d. Oklart om patienterna var i slutet vård och om antalet professioner (n=271, bortfall oklart). K: Handläggning som vanligt (n=271, bortfall oklart) 12 och i vissa fall 24 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

MPI (12 delskalor): I sign bättre än K på 1/12 delskalor
11-point Box Scale: ns
Pain Discomfort Scale: I sign bättre än K
Tillfredsställelse med behandling: I sign bättre än K

Lågt

Över tid (båda grupper)

MPI: 4/12 och 3/12 delskalor sign i I respektive K
11-point Box Scale: 1/1 och 1/11 delskala sign i I respektive K
Pain Discomfort Scale: 1/11 och 1/1 delskala sign i I respektive K

3/15 utfallsmått sign till förmån för I i jämfört med K

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Andel i heltidsarbete: ns

Lågt

Gruppskillnader vid 24 mån uppföljning

Antal dagar frånvarande pga sjukdom: ns
Kompensationskostnader: ns
Vårdkostnader: sign högre i I än K
Antal permanenta förtidspensioner: sign färre i I än K
Totala kostnader: ns

1/6 utfallsmått sign till förmån för I i jämfört med K.
1/6 utfallsmått (vårdkostnader) visar att I är dyrare än K

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Moseley L 2002 [38]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 59%/41% Medelålder: 38–43±7 år	I: Manuell terapi, specifika tränings- övningar (4 behandlingar/v) + undervisning med neurofysiologiskt innehåll (1 tim undervisning/v) i 4 v. Patient i öppen vård, antal professioner oklart (n=29, bortfall 34%). K: Behandling som vanligt (n=28, bortfall 32%) 12 mån uppföljning
Newton-John TR 1995 [39]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 61%/39% Medelålder: 46 år	I1: EMG–biofeedback 60 min 2 ggr/v i 4 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=16, bortfall 6 st). I2: KBT 60 min 2 ggr/v i 4 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=16, bortfall 3 st). K: Väntelista (följs inte upp till 6 mån och ingen randomisering till denna) 6 mån uppföljning
Nicassio PM 1997 [40]	RCT	Fibromyalgi Kv/Män: 89%/11% Medelålder: 53 år	I1: Beteendeoriktnat program 1,5 tim/v i 10 v. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=48, bortfall 25%). I2: Utbildning om fibromyalgi 1,5 tim/v i 10 v. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=38, bortfall 8%) 6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Lågt

Roland Morris Disability Questionnaire: I sign bättre än K
NRS: I sign bättre än K
Antal besök hos distriktsläkare pga ryggvärk: I sign färre än K

3/3 utfallsmått visar bättre resultat för I än K

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

Lågt

PBQ: ns
CSQ: ns
Pain Disability Index: ns
BDI: ns
STAI: ns
MPI (generell aktivitetsnivå): ns
Smärtindex registrerat från smärtdagbok: ns

Över tid

Smärtvariabler: ns
BDI, STAI: sign förbättring för I1, I2

0/7 utfallsmått sign vad gäller skillnader mellan I1 och I2.
Däremot över tid vissa förändringar på icke smärtrelaterade variabler

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

Lågt

Smärtindex (sammansatt av fyra delar): ns
Pain Behavior Checklist (4 delskalor): ns
Smärtbeteende enl Keefe & Block: ns
CES-D (depression): ns
The Quality of Well-being Scale: ns
Myalgia Score: ns

Över tid

Sign förbättring för I1, I2

0/9 utfallsmått sign vad gäller skillnader mellan I1 och I2

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Nicholas MK 1991 [41]	RCT	Långvarig ländryggsmärta Kv/Män: 52%/48% Medelålder: 41 år	58 personer påbörjade studien, 39 var tillgängliga vid uppföljning. I alla grupper (I1–K2) nedan ges sjukgymnastik. Patient i öppen vård, 2 professioner i I1–I4. I1: Kognitiv terapi. I2: Kognitiv terapi + avspänning. I3: Beteendeterapi. I4: Beteendeterapi + avspänning. K1: Diskussionsgrupp. K2: Inget utöver sjukgymnastik Sammantaget 33% bortfall. 6 och 12 mån uppföljning
Nicholas MK 1992 [42]	RCT	Långvarig ländryggsmärta Kv/Män: 45%/55% Medelålder: 44 år	I1: Kognitiv beteendeterapi + sjukgymnastik 3,5 tim/v i 5 v. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=10, bortfall 10%). I2: Sjukgymnastik + diskussionsträffar under ledning av psykolog. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=10, bortfall 20%) 6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Skilnader vid 6 mån uppföljning (I1–I4 jämfört med K1–K2)

Medelhögt

Pain Rating Chart: ns

STAI: avspänning bättre än icke avspänning

BDI: ns

PBQ: I sign bättre än K

CSQ (total score): I sign bättre än K

SIP-Self: I sign bättre än K

SIP-Other: ns

Medicinintag: I3–I4 bättre än I1–I2

Skilnader vid 12 mån uppföljning (I1–I4 jämfört med K1–K2)

Pain Rating Chart: I sign bättre än K

STAI: ns

BDI: sign

PBQ: sign

CSQ (total score): I sign bättre än K

SIP-Self: I sign bättre än K

SIP-Other: I sign bättre än K

Medicinintag: I sign bättre än K (I3–I4 bättre än I1–I2)

Aktiv behandling bättre effekt än passiv på 4/8 respektive
5/8 utfallsmått vid 6 och 12 mån uppföljning

Gruppskilnader vid 6 mån uppföljning

Lågt

Pain Rating Chart: ns

BDI: ns

PBQ: ns

CSQ: I1 sign bättre än I2

SIP-Self: ns

SIP-Other: I1 sign bättre än I2

Medicinintag: ns

Pain Self-Efficacy Questionnaire: I1 sign bättre än I2

Antal genomgångna behandlingar: ns

Över tid

SIP-Self: sign förbättring för I1, I2

BDI: sign förbättring för I1, I2

3/9 utfallsmått sign till förmån för I1

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Peters AA 1991 [43]	RCT	Långvarig bäckensmärta sedan 3–4 år Kv/Män: 100%/0% Medelålder: ca 36 år	I: Multimodal hållning/insats. Patient i öppen vård, antalet professioner oklart (n=57, bortfall 0%). K: Behandling som vanligt (n=49, bortfall 0%) 12 mån uppföljning, blindad
Peters J 1992 [44]	RCT	Långvarig icke-malig smärta Kv/Män: 62%/38% Medelålder: 44±14 år	I1: Kognitiv beteendeterapi under ledning av multidisciplinärt team under 4 v. Patient i slutet vård, teambehandling (n=33, bortfall 33%). I2: Kognitiv beteendeariktning 9 v med 2 tim/vecka. Patient i öppen vård, teambehandling (n=29, bortfall 38%). K: Behandling som vanligt (n=23, bortfall 48%) 9–18 mån uppföljning
Pilowsky I 1995 [45]	RCT	Långvarig smärta utan adekvat känd orsak som ej svarade på konventionell behandling	I1: Amitriptylin + kognitiv beteende- terapi 45 min/v i 8 v. Patient i öppen vård, 1–2 professioner (n=19, bortfall 68%). I2: Amitriptylin + stödterapi 30 min/v i 8 v. Patient i öppen vård, 1–2 professioner (n=21, bortfall 24%) 6 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat	Bevisvärde Kommentarer
<p><u>Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning</u> Allmän smärtupplevelse: I sign bättre än K Störning i ADL: I sign bättre än K Associerade symtom enl Ducan & Taylor: I sign bättre än K MPQ: ns</p> <p>3/4 utfallsmått sign till förmån för I i jämfört med K</p>	Medelhögt
<p><u>Gruppskillnader</u> VAS (smärtintensitet): I1 och I2 sign bättre än K Pain Behaviour Checklist: ns General Health Questionnaire: ns SIP: ns BDI: ns Medicinering på adekvat sätt: Bättre i I1 och I2 än K (oklar signifikans) Yrkesaktivitet: Bättre i I1 och I2 än K (oklar signifikans) MPQ (smärta): ns Lyckad rehabilitering enl Malec och medarbetare: I1 och I2 sign bättre i än K</p> <p>4/9 utfallsmått sign till förmån för I1 och I2 i jämfört med K</p>	Medelhögt
<p><u>Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning</u> VAS (tid med smärta): ns VAS (smärtintensitet): ns VAS (produktivitet): ns</p> <p>0/3 utfallsmått sign</p>	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Skouen JS 2002 [46]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 65/35% Medelålder: 43–44 år Förvärvsarbete	I1: Lättintensivt multimodalt program 2–3 timmar inkl förnyelsedos samt hemträningsprogram. Patient i öppen vård, teambehandling (n=52, bortfall 8%). I2: Intensivt multimodalt program (inkl KBT) 6 tim/dag, 5 d/v i 4 v. Patient i slutenvård, teambehandling (n=57, bortfall 0%). K: Behandling som vanligt (n=86, bortfall 10%) 26 mån uppföljning
Spence SH 1991 [47]	RCT	Långvarig yrkesrelaterad smärta i övre extremiteterna Kv/Män: 98%/2% Ålder framgår ej – dock i yrkesverksam ålder	I1: Gruppbaserad kognitiv beteende- terapi 1,5 tim/v i 9 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=19). I2: Individuell kognitiv beteendeterapi 1,5 tim/v i 9 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=25). K: Väntelista (n=cirka 50) Bortfallet var 24% i I1 och I2 sammantaget. Uppföljning 24 mån för I1 och I2

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

*Gruppskillnader vid 26 mån uppföljning**Sjukskrivning*

Män: I1 bättre än K

Kvinnor: ns

Medelhögt

1/1 utfallsmått sign till förmån för I1 i jämfört med K för män.

0/1 utfallsmått sign till förmån för I1 i jämfört med K för kvinnor

Gruppskillnader vid 24 mån uppföljning

BDI: Både I1 och I2 sign bättre än före. Ingen gruppskillnad

STAI: ns

CSQ: I1, I2 sign bättre än före och i jämförelse med K

McGill Pain Rating Index: ns

Självrapporterad smärta: Både I1 och I2 sign bättre än före.

Ingen gruppskillnad

Självrapporterad påverkan av smärta på dagligt liv: Både I1 och I2

sign bättre än före. Ingen gruppskillnad

Självskattad grad av lidande beroende på smärta: Både I1 och I2 sign

bättre än före. Ingen gruppskillnad

Anställningssituation: ns

Medicinering: ns

Medelhögt

5/9 utfallsmått visar att I1 och I2 leder till sign förbättringar.

Inga gruppskillnader

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Spence SH 1995 [48]	RCT	Långvarig smärta i övre extremiteten Kv/Män: 84%/16% Medelålder: 42±8 år	I1: EMG biofeedback (n=12, bortfall 8%). I2: Tillämpad avspänning (n=12, bortfall 42%). I3: EMG och tillämpad avspänning (n=12, bortfall 25%). K: Väntelista (n=12, bortfall 8%) Behandlingar av 2 psykologer Varje program 1,5 tim/v i 4–6 v 6 mån uppföljning
Taimela S 2000 [49]	RCT	Långvarig nacksmärta Kv/Män: 71%/29% Medelålder: 36–47 år	I1: Multimodal aktiv behandling inkl stabilitetsträning, avspänning, beteende mässigt stöd, ögonfixationsövningar, postural kontroll 2 ggr á 45 min/v i 12 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=25, bortfall 16%). I2: Hemträningsgrupp bestående av lektion om nacksmärta, skriftlig info, praktisk träning (2 ggr) samt hemträning. Patient i öppen vård, 1 profession (n=25, bortfall 28%). K: En lektion om nacksmärta samt skriftlig info om nackövningar att utföra hemma och på arbetet (n=26, bortfall 15%) 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader vid 6 mån uppföljning

Lågt

BDI: ns

STAI: ns

MPI (aktivitetsgrad): ns

PBQ: ns

Smärtindex: ns

Påverkan på dagligt liv: ns

Lidande av smärta: ns

Över tid

Signifikanta nedgångar i BDI och smärtindex, I1–I3

0/7 mått visade sign förändringar mellan I1–I3 vid 6 mån.

Omedelbart efter behandling uppvisade 3/7 mått gruppskillnader till förmån för I2 och I3 vs I1 och K

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Medelhögt

Subjektiv behållning av behandlingen: I1 sign bättre än

I2 och K. I2 sign bättre än K

Nacksymtom: I1 sign bättre än K

Allmän hälsa: I1 sign bättre än K

Annan smärta: ns

Psykologiskt välbefinnande: ns

Subjektiv arbetskapacitet: I1 sign bättre än K

Kunskap om allmän hälsa: ns

Kunskap om coping vid nacksmärta: ns

Kunskap om rädsla för nacksmärta: ns

Dagliga vanor – träning: ns

Dagliga vanor – livsstil: ns

VAS (smärta) senaste 6 v: ns

Fear Avoidance Behavior Questionnaire Score: ns

Subjektivt handikapp: ns

Nackrörlighet (3 variabler): ns

Pressure Pain Threshold (2 variabler): ns

4/19 utfallsmått sign till förmån för I1 i jämfört med K.

1/19 utfallsmått sign till förmån för I2 i jämfört med K

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Turner JA 1990 [50]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 48%/52% Medelålder: 44 år	I1: Beteendeterapi, 5–8 sessioner. Patient i öppen vård, 1 profession (n=18, bortfall 6%). I2: Träning succesivt upptrappande, 5–8 sessioner. Patient i öppen vård, 1 profession (n=21, bortfall 24%). I3: Kombination av beteendeterapi och träning 5–8 sessioner. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=18, bortfall 22%) 6 och 12 mån uppföljning
Turner JA 1993 [51]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 54%/46% Medelålder: 42 år	I1: Avspänning + "imagery" 2 tim/v i 6 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=24, bortfall 29%). I2: Kognitiv terapi 2 tim/v i 6 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=23, bortfall 30%). I3: Avspänning + kognitiv terapi 2 tim/v i 6 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=24, bortfall 17%). K: Väntelistegrupp (n=30, bortfall 40%) 6 och 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Gruppskillnader vid uppföljning

MPQ: ns

SIP: ns

Pain Behaviour Check List (patient): ns

Pain Behaviour Check List (partner): ns

CES-D: ns

Bedömning av observatör: ns

Fysisk arbetskapacitet: ns

Styrka: ns

Uthållighet: ns

Medelhögt

Över tid

Sign förbättringar över tid i alla grupper

0/9 utfallsmått visar sign skillnader mellan grupperna.

Dock sign skillnader över tid i alla grupper

Gruppskillnader vid uppföljning

VAS (smärtintensitet): ns

SIP: ns

BDI: ns

Observer Ratings of Pain Behaviors: ns

Medelhögt

Över tid

Alla grupper (I1–I3) förbättras sign på ovanstående variabler

0/4 utfallsmått visar sign skillnader mellan grupperna.

Dock sign skillnader över tid i alla grupper

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Turner-Stokes L 2003 [52]	RCT	Långvarig smärta med minst 6 månaders duration Kv/Män: 69%/31% Medelålder: 48±11 år	I1: Gruppbehandling med kognitiv beteendeterapi 4 tim/v i 8 v. Patient i öppen vård, teamhandling. Specialistsjukhus (n=73, bortfall 33%). I2: Individuell behandling kognitiv beteende terapi 1 tim varannan v i 8 v. Patient i öppen vård, 1 profession. Specialistsjukhus (n=47, bortfall 38%) 12 mån uppföljning
van den Hout JH 2003 [53]	RCT	Långvarig ländryggssmärta hos yrkesaktiva Kv/Män: 77%/23% Medelålder: 40–41±8–9 år	I1: Graderad aktivitet + problemlösande terapi (variant av KBT) 19 halvdagar under 8 v. Patient i öppen vård, flera professioner (n=45, bortfall 9%). I2: Graderad aktivitet + grupp- undervisning. Patient i öppen vård, flera professioner (n=39, bortfall 10%) 12 mån uppföljning
van Peski- Oosterbaan AS 1999 [54]	RCT	Icke kardiell bröstsmärta med smärta minst 1 gång per v under 12 mån Kv/Män: 55%/45% Medelålder: 49±11 år	I: KBT 4–12 v, 45–60 min/v, max 6 mån. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=37, bortfall 6 st). K: Vanligt omhändertagande inkl återbesök till kardiolog vid 6 och 12 mån efter start (n=35, bortfall 3 st) 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Gruppskillnader och över tid vid uppföljning

Medelhögt

Primära effektvariabler

MPI (smärtinterferens): ns mellan I1 och I2. I båda grupper sign förbättring över tid

MPI (kontroll över smärtan): ns mellan I1 och I2. I I1 sign förbättring över tid

BDI: ns. I I2 sign bättre över tid

Sekundära effektvariabler

STAI: ns. I I2 sign bättre över tid

Mängd smärtanalgetika: ns. I båda grupper sign förbättring över tid

MPI (generell aktivitetsnivå): ns

MPI (smärtintensitet): ns. I I1 sign förbättring över tid

Ingen skillnad vid 12 mån mellan grupperna. Däremot sker förändringar över tid i vissa variabler

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Medelhögt

Arbetsstatus: 85% i I1 och 63% i I2; ns

Antal sjukskrivningsdagar: I1 sign bättre än I2

1/2 utfallsmått visar att I1 bättre än I2 vid 12 mån uppföljning

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Medelhögt

Bröstmärta – frekvens: I sign bättre än K

Bröstmärta – intensitet: I sign bättre än K

HAD (2 delskalor): 1/2 I sign bättre än K

SF-36 (4 delskalor): 1/4 I sign bättre än K

Antal besök hos allmänläkare: ns

Erhållit medicinering: ns

Remitterad till specialist: ns

5/11 utfallsmått sign till förmån för I

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Vlaeyen JW 1995 [55]	RCT	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 75%/25% Medelålder: 42 år	I1: Beteendeterapi 8 v. Oklart vilken typ, teambehandling (n=19, bortfall 16%). I2: Beteendeterapi + kognitiv terapi 8 v. Oklart vilken typ, teambehandling (n=18, bortfall 22%). I3: Beteendeterapi + respondentterapi 8 v. Oklart vilken typ, teambehandling (n=21, bortfall 38%). K: Väntelista (endast vid 6 mån) (n=13, bortfall oklart) 6 och 12 mån uppföljning

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**Uppföljning 6 mån

VAS (smärtintensitet): ns

BAT (totaltid): I1–I3 bättre än K

BAT (gångtid): I1–I3 bättre än K

Checklist for Interpersonal Pain Behavior (3 delskalor):

2 skalor I1–I3 bättre än K

BDI: ns

Pain Cognition List (3 delskalor): Alla skalor I1–I3 bättre än K

Medelhögt

På 2 skalor är I2 och I3 bättre än I1

7/10 skalor I1–I3 bättre än K vid 6 mån uppföljning

Uppföljning 12 mån

VAS (smärtintensitet): I2, I3 sign bättre än I1

BAT (totaltid): ns

BAT (gångtid): I2, I3 sign bättre än I1

Checklist for Interpersonal Pain Behavior (3 delskalor): 1 skala I2, I3 sign bättre än I1

BDI: I2, I3 sign bättre än I1

Pain Cognition List (3 delskalor): 2 skalor I2, I3 sign bättre än I1

6/10 skalor är I2 och I3 bättre än I1 vid 12 mån

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Vlaeyen JW 1996 [56] samt hälsoekonomi	RCT	Fibromyalgi Kv/Män: 88%/12% Medelålder: 44 år	I1: Kombinerad kognitiv terapi och utbildningsintervention 12 sessioner á 2 tim/vecka + 12 sessioner á 1,5 tim/v. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=49, bortfall 22%). I2/K1: Utbildning och diskussionsgrupp 12 sessioner á 2 tim/v. Patient i öppen vård, 2 professioner (n=39, bortfall 23%). K2: Väntelista (följs i 8 v) (n=43, bortfall 3%) 6 och 12 mån uppföljning (endast för I1 och I2)

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

I. Primära variabler

Kunskap
Smärtcoping
Smärtkontroll
Avspänning
Spänning

Medelhögt

II. Sekundära variabler

Katastroferande
Smärtintensitet
Smärtbeteende
Aktivitet

III. Affektiva variabler

Obsessiva–kompulsiva
Rädsla
Depression

IV. Hälsoekonomi

Resultaten är svåra att bryta ner på varje variabel.
Dock innebär inte I1 en fördel jämfört med I2

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Intervention (I) och kontroll (K) samt uppföljningstid
Williams AC 1996 [58]	RCT	Långvarig smärta som störde livet och där annan adekvat behandling ej var tillgänglig. Ca 52% kvinnor Medelålder: 49–51 år (SD ca 12 år)	I1: Patient i sluten vård. smärthantering 4,5 d/v i 4 v. Teambehandling (n=43, bortfall 12%). I2: Patient i öppen vård. smärthantering 3,5 tim/v i 8 v. Teambehandling (n=45, bortfall 27%). K: Väntelista (n=33, bortfall 6%) 12 mån uppföljning
Williams DA 2002 [59]	RCT	Fibromyalgi Kv/Män: 90%/10% Medelålder: 48±11 år	I: Kognitiv beteendeterapi som tillägg till klinikens vanliga omhändertagande 6 träffar à 1 tim under 4 v. Patient i öppen vård, 1 profession (n=76, bortfall 18%). K: Klinikens vanliga omhändertagande (n=69, bortfall 13%) 12 mån uppföljning

ADL = Activity of Daily Living; BAT = Behavioral Approach Test; BDI = Beck Depression Inventory; CES-D = Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; CSQ = Coping Strategies Questionnaire; HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale; MPI = Multidimensional Pain Inventory; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NRS = numerisk skattningsskala; ns = ej signifikant; PBQ = Pain Beliefs Questionnaire; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; sign = signifikant; SIP = Sickness Impact Profile; STAI = Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; VAS = visuell analogskala

Effektvariabler och resultat**Bevisvärde
Kommentarer**

Vid 1 mån I1 och I2 sign bättre än K på 11/13 av nedanstående skalor (farmakafrågor ej inkluderade vi 1 mån). I1 bättre än I2 på 10/13 skalor

Medelhögt

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Smärtintensitet: ns

Lidande av smärta: I1 sign bättre än I2

SIP (påverkan av smärta): ns

BDI: I1 sign bättre än I2

CSQ (katastroferande): I1 sign bättre än I2

PCQ (hopplöshet): ns

Pain Self-Efficacy Questionnaire: ns

STAI (ångest): ns

PCQ (aktiv coping): ns

Gångsträcka – 10 min: I1 sign bättre än I2

Armuthållighet: ns

Trappsteg – 2 min: I1 sign bättre än I2

Standups – 2 min: ns

Ej farmaka: I1 sign bättre än I2

Ej opioid: I1 sign bättre än I2

Ej NSAID: I1 sign bättre än I2

Ej antidepressiva: ns

Ej ångestdämpande: I1 sign bättre än I2

Vid 1 år är I1 sign bättre än I2 på 9/18 skalor. Behandling sammantaget (I1 och I2) uppvisade sign förbättringar på 12/13 skalor

Gruppskillnader vid 12 mån uppföljning

Primära effektvariabler

SF-36 (fysisk funktion): I sign bättre än K

Sekundära effektvariabler

MPQ – sensory pain score: ns

MPQ – affective pain score: ns

1/1 primärt utfallsmått visar I sign bättre än K. 0/2 sekundära utfallsmått uppvisade skillnader mellan grupperna

Högt

Tabell 5.3 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patient- population	Intervention
Anderson JJ 2002 [60] USA	Observations- studie; CEA	Artros/ländryggssmärta 398 patienter	I1: Specialistvård (49) I2: Vård av icke-specialist (155) I3: I1+I2 (192)
Gatchel RJ 2003 [61] UK	RCT och CMA (kostnadsanalys)	Ländryggssmärta screenade med avseende på risk 700 patienter	Högriskpatienter randomiserade till: Tidig behandling (22), Ingen behandling (48) + Låg risk (54)
McQuay HJ 1997 [62] UK	Del av systematisk översikt, ingen hälsoekonomisk utvärdering	1 115 patienter remitterade till smärtklinik	Smärtklinikbehandling
Skouen JS 2002 [46] Norge	RCT; CEA	195 patienter	Lätt multidisciplinär terapi jämfört med omfattande multidisciplinär terapi och konventionell vård
Thomsen AB 2001 [10] Danmark	Översikt av 14 rapport om 9 studier	Ryggsmärta, fibromyalgi, olika långvariga smärttillstånd	
Thomsen AB 2002 [63] Danmark	Prospektive kohortstudie; CMA	162 patienter	Behandling vid rehabiliteringscenter

CEA = kostnads-effektanalys; CMA = kostnads(minimerings)analys;
HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale;
PGWB = Psychological General Well-Being Scale;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Funktionellt status baserat på SF-36	Direkta	I1 mer kostnadseffektivt	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Smärta Vårdkonsumtion Skador Läkemedel	Direkta + indirekta	Tidig behandling av högriskpatienter kostnadseffektiv	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
Vårdkonsumtion	Direkta	Smärtklirik medför mycket stor besparing	Kan eventuellt kommenteras i samband med Cost of Illness
Återgång till arbete	Direkta + indirekta	Lätt MDT kostnadseffektivt för män	Hög kvalitet Högt bevisvärde
			Ger inget svar på frågan om multidisciplinära program är kostnadseffektiva
Smärtintensitet SF-36 PGWB HAD	Direkta Sociala transfereringar	Health Related Quality of Life ökade. Sociala transfereringar minskade	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde

Tabell 5.4 Primärstudier som ingår i andra systematiska sammanställningar.

RCT som inkluderats i föreliggande sammanställning och som också ingått i andra systematiska sammanställningar har markerats med G; på nedersta raden sammanfattas antalet RCT som sammanfaller. Samtliga studier i översikten av Flor och medarbetare [1] var publicerade innan 1990 och redovisas ej i denna tabell. Ingen av studierna i Karjalainen och medarbetare om nacke-skuldra ingick i vår sammanställning [4]. Översikterna som gäller fibromyalgi har markerats.

Systematiska översikter	Schonstein E, 2002 [9]	Karjalainen KA, 1999 [3] Fibromyalgi	Guzmán J, 2001 [2]	Thomsen SB, 2001 [10]
Inkluderade RCT				
Alaranta H, 1994 [11]	G		G	
Altmaier EM, 1992 [12]	G			
Basler HD, 1997 [13]			G	
Becker N, 2000 [14]				
Bendix AF, 1997 [15]	G			G
Bendix AF, 1998 [16]				G
Bendix T, 2000 [17]				
Brox JI, 2003 [18]				
Bucklelew SP, 1998 [19]				
Burckhardt CS, 1994 [20]		G		
Flor H, 1993 [21]				
Friedrich M, 1998 [22]	G			
Goossens ME, 1996 [57]				G
Goossens ME, 1998 [32]				G
Haugli L, 2001 [25]				
Harkapaa K, 1990 [23]			G	
Jensen IB, 1997 [26]				
Jensen IB, 2001 [27]				
Kankaanpää M, 1999 [28]				

Nielson WR, 2001 [6]	Oliver K, 2001 [7] Fibromyalgi	SBU, Kapitel 17, 2000 [8]	SBU, Kapitel 12, 2000 [8] (BT)	SBU, kapitel 12, 2000 [8] (MM)	Morley S, 1999 [5]
G		G		G	
		G		G	G
G		G			
G					
G				G	
	G				
G	G				
		G			G
G		G			
G					
G					
				G	
G					

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.4 fortsättning

Systematiska översikter	Schonstein E, 2002 [9]	Karjalainen KA, 1999 [3] Fibromyalgi	Guzmán J, 2001 [2]	Thomsen SB, 2001 [10]
Inkluderade RCT				
Keefe FJ, 1990 [29]				
Klimes I, 1990 [30]				
Kole-Snijders AM, 1999 [31]				
Lindh M, 1997 [33]				
Marhold C, 2001 [34]				
Mayou RA, 1997 [35]				
McCarberg B, 1999 [36]				
Mellin G, 1990 [24]				
Mitchell RI, 1994 [37]	G		G	
Moseley L, 2002 [38]				
Newton-John TR, 1995				
Nicassio PM, 1997 [40]		G		
Nicholas MK, 1991 [41]			G	
Nicholas MK, 1992 [42]			G	
Peters AA, 1991 [43]				
Peters J, 1992 [44]				
Pilowsky I, 1995 [45]				
Skouen JS, 2002 [46]				
Spence SH, 1991 [47]				
Spence SH, 1995 [48]				
Taimela S, 2000 [49]				
Turner JA, 1990 [50]				
Turner JA, 1993 [51]				

Nielson WR, 2001 [6]	Oliver K, 2001 [7] Fibromyalgi	SBU, Kapitel 17, 2000 [8]	SBU, Kapitel 12, 2000 [8] (BT)	SBU, kapitel 12, 2000 [8] (MM)	Morley S, 1999 [5]
					G
		G			
G					
				G	
G				G	
		G	G		G
G		G	G		G
		G			
		G			
G		G			G
		G			
		G	G		G
		G	G		G

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.4 fortsättning

Systematiska översikter	Schonstein E, 2002 [9]	Karjalainen KA, 1999 [3] Fibromyalgi	Guzmán J, 2001 [2]	Thomsen SB, 2001 [10]
Inkluderade RCT				
Turner-Stokes L, 2003 [52]				
van den Hout JH, 2003 [53]				
van Peski-Oosterbaan AS, 1999 [54]				
Vlaeyen JW, 1995 [55]				
Vlaeyen JW, 1996 [56]		G		
Williams AC, 1996 [58]				
Williams DA, 2002 [59]				
Antal gemensamma	5	3	6	4

BT = beteendeterapi; MM = multimodal behandling

Nielson WR, 2001 [6]	Oliver K, 2001 [7] Fibromyalgi	SBU, Kapitel 17, 2000 [8]	SBU, Kapitel 12, 2000 [8] (BT)	SBU, kapitel 12, 2000 [8] (MM)	Morley S, 1999 [5]
					G
G	G				G
G		G			G
15	3	16	5	6	12

Referenser

1. Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain* 1992;49: 221-30.
2. Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *BMJ* 2001;322:1511-6.
3. Karjalainen KA, Hurri H, Jauhiainen M, Koes BW, Malmivaara A, Roine R, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001984. DOI: 10.1002/14651858.CD001984.
4. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for neck and shoulder pain among working age adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD002194. DOI: 10.1002/14651858.CD002194.
5. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.
6. Nielson WR, Weir R. Biopsychosocial approaches to the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2001;17:S114-27.
7. Oliver K. A review of multidisciplinary interventions for fibromyalgia patients: where do we go from here? *J Musculoskeletal Pain* 2001;9:63-80.
8. SBU. Ont i ryggen, ont i nacken. En evidensbaserad kunskapsmanställning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2000. SBU-rapport nr 145/1+2. ISBN 91-87890-60-7, 91-87890-65-8.
9. Schonstein E, Kenny DT, Keating J, Koes BW. Work conditioning, work hardening and functional restoration for workers with back and neck pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001822. DOI: 10.1002/14651858.CD001822.
10. Thomsen AB, Sorensen J, Sjogren P, Eriksen J. Economic evaluation of multidisciplinary pain management in chronic pain patients: a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:688-98.
11. Alaranta H, Rytokoski U, Rissanen A, Talo S, Ronnema T, Puukka P, et al. Intensive physical and psychosocial training program for patients with chronic low back pain. A controlled clinical trial. *Spine* 1994;19:1339-49.
12. Altmaier EM, Lehmann TR, Russell DW, Weinstein JN, Kao CF. The effectiveness of psychological interventions for the rehabilitation of low back pain: a randomized controlled trial evaluation. *Pain* 1992;49:329-35.
13. Basler HD, Jakle C, Kroner-Herwig B. Incorporation of cognitive-behavioral treatment into the medical care of chronic low back patients: a controlled randomized study in German pain treatment centers. *Patient Educ Couns* 1997;31:113-24.
14. Becker N, Sjogren P, Bech P, Olsen AK, Eriksen J. Treatment outcome of chronic

- non-malignant pain patients managed in a danish multidisciplinary pain centre compared to general practice: a randomised controlled trial. *Pain* 2000;84:203-11.
15. Bendix AF, Bendix T, Lund C, Kirkbak S, Ostenfeld S. Comparison of three intensive programs for chronic low back pain patients: a prospective, randomized, observer-blinded study with one-year follow-up. *Scand J Rehabil Med* 1997;29:81-9.
 16. Bendix AF, Bendix T, Labriola M, Boekgaard P. Functional restoration for chronic low back pain. Two-year follow-up of two randomized clinical trials. *Spine* 1998;23:717-25.
 17. Bendix T, Bendix A, Labriola M, Hastrup C, Ebbelohj N. Functional restoration versus outpatient physical training in chronic low back pain: a randomized comparative study. *Spine* 2000;25:2494-500.
 18. Brox JI, Sorensen R, Friis A, Nygaard O, Indahl A, Keller A, et al. Randomized clinical trial of lumbar instrumented fusion and cognitive intervention and exercises in patients with chronic low back pain and disc degeneration. *Spine* 2003;28:1913-21.
 19. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res* 1998;11:196-209.
 20. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21:714-20.
 21. Flor H, Birbaumer N. Comparison of the efficacy of electromyographic biofeedback, cognitive-behavioral therapy, and conservative medical interventions in the treatment of chronic musculoskeletal pain. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:653-8.
 22. Friedrich M, Gittler G, Halberstadt Y, Cermak T, Heiller I. Combined exercise and motivation program: effect on the compliance and level of disability of patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:475-87.
 23. Harkapaa K, Mellin G, Jarvikoski A, Hurri H. A controlled study on the outcome of inpatient and outpatient treatment of low back pain. Part III. Long-term follow-up of pain, disability, and compliance. *Scand J Rehabil Med* 1990;22:181-8.
 24. Mellin G, Harkapaa K, Hurri H, Jarvikoski A. A controlled study on the outcome of inpatient and outpatient treatment of low back pain. Part IV. Long-term effects on physical measurements. *Scand J Rehabil Med* 1990;22:189-94.
 25. Haugli L, Steen E, Laerum E, Nygard R, Finset A. Learning to have less pain – is it possible? A one-year follow-up study of the effects of a personal construct group learning programme on patients with chronic musculoskeletal pain. *Patient Educ Couns* 2001;45:111-8.
 26. Jensen IB, Dahlquist C, Nygren Å, Royen E, Stenberg M. Treatment for "helpless" women suffering from chronic spinal pain: a randomized controlled 18-month follow-up study. *J Occup Rehabil* 1997;7:225-38.
 27. Jensen IB, Bergstrom G, Ljungquist T, Bodin L, Nygren AL. A randomized controlled component analysis of a behavioral medicine rehabilitation program for chronic

- spinal pain: are the effects dependent on gender? *Pain* 2001;91:65-78.
28. Kankaanpää M, Taimela S, Airaksinen O, Hanninen O. The efficacy of active rehabilitation in chronic low back pain. Effect on pain intensity, self-experienced disability, and lumbar fatigability. *Spine* 1999;24:1034-42.
29. Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA, Gil KM, Mitchell D, Robertson C, et al. Pain coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain-II: follow-up results. *Behav Ther* 1990;21:435-47.
30. Klimes I, Mayou RA, Pearce MJ, Coles L, Fagg JR. Psychological treatment for atypical non-cardiac chest pain: a controlled evaluation. *Psychol Med* 1990;20:605-11.
31. Kole-Snijders AM, Vlaeyen JW, Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Heuts PH, van Breukelen G, et al. Chronic low-back pain: what does cognitive coping skills training add to operant behavioral treatment? Results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:931-44.
32. Goossens ME, Rutten-Van Molken MP, Kole-Snijders AM, Vlaeyen JW, Van Breukelen G, Leidl R. Health economic assessment of behavioural rehabilitation in chronic low back pain: a randomised clinical trial. *Health Econ* 1998;7:39-51.
33. Lindh M, Lurie M, Sanne H. A randomized prospective study of vocational outcome in rehabilitation of patients with non-specific musculoskeletal pain: a multidisciplinary approach to patients identified after 90 days of sick-leave. *Scand J Rehabil Med* 1997;29:103-12.
34. Marhold C, Linton SJ, Melin L. A cognitive-behavioral return-to-work program: effects on pain patients with a history of long-term versus short-term sick leave. *Pain* 2001;91:155-63.
35. Mayou RA, Bryant BM, Sanders D, Bass C, Klimes I, Forfar C. A controlled trial of cognitive behavioural therapy for non-cardiac chest pain. *Psychol Med* 1997;27:1021-31.
36. McCarberg B, Wolf J. Chronic pain management in a health maintenance organization. *Clin J Pain* 1999;15:50-7.
37. Mitchell RI, Carmen GM. The functional restoration approach to the treatment of chronic pain in patients with soft tissue and back injuries. *Spine* 1994;19:633-42.
38. Moseley L. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Aust J Physiother* 2002;48:297-302.
39. Newton-John TR, Spence SH, Schotte D. Cognitive-behavioural therapy versus EMG biofeedback in the treatment of chronic low back pain. *Behav Res Ther* 1995;33:691-7.
40. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, et al. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:2000-7.
41. Nicholas MK, Wilson PH, Goyen J. Operant-behavioural and cognitive-behavioural treatment for chronic low back pain. *Behav Res Ther* 1991;29:225-38.
42. Nicholas MK, Wilson PH, Goyen J. Comparison of cognitive-behavioral group treatment and an alternative non-psychological treatment for chronic low back pain. *Pain* 1992;48:339-47.

43. Peters AA, van Dorst E, Jellis B, van Zuuren E, Hermans J, Trimbos JB. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1991;77:740-4.
44. Peters J, Large RG, Elkind G. Follow-up results from a randomised controlled trial evaluating in- and outpatient pain management programmes. *Pain* 1992; 50:41-50.
45. Pilowsky I, Spence N, Rounsefell B, Forsten C, Soda J. Out-patient cognitive-behavioural therapy with amitriptyline for chronic non-malignant pain: a comparative study with 6-month follow-up. *Pain* 1995;60:49-54.
46. Skouen JS, Grasdal AL, Haldorsen EM, Ursin H. Relative cost-effectiveness of extensive and light multidisciplinary treatment programs versus treatment as usual for patients with chronic low back pain on long-term sick leave: randomized controlled study. *Spine* 2002;27:901-9; discussion 909-10.
47. Spence SH. Cognitive-behaviour therapy in the treatment of chronic, occupational pain of the upper limbs: a 2 yr follow-up. *Behav Res Ther* 1991;29:503-9.
48. Spence SH, Sharpe L, Newton-John T, Champion D. Effect of EMG biofeedback compared to applied relaxation training with chronic, upper extremity cumulative trauma disorders. *Pain* 1995;63:199-206.
49. Taimela S, Takala EP, Asklof T, Seppala K, Parviainen S. Active treatment of chronic neck pain: a prospective randomized intervention. *Spine* 2000;25:1021-7.
50. Turner JA, Clancy S, McQuade KJ, Cardenas DD. Effectiveness of behavioral therapy for chronic low back pain: a component analysis. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:573-9.
51. Turner JA, Jensen MP. Efficacy of cognitive therapy for chronic low back pain. *Pain* 1993;52:169-77.
52. Turner-Stokes L, Erkeller-Yuksel F, Miles A, Pincus T, Shipley M, Pearce S. Outpatient cognitive behavioral pain management programs: a randomized comparison of a group-based multidisciplinary versus an individual therapy model. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:781-8.
53. van den Hout JH, Vlaeyen JW, Heuts PH, Zijlema JH, Wijnen JA. Secondary prevention of work-related disability in nonspecific low back pain: does problem-solving therapy help? A randomized clinical trial. *Clin J Pain* 2003;19:87-96.
54. van Peski-Oosterbaan AS, Spinhoven P, van Rood Y, van der Does JW, Brusckhe AV, Rooijmans HG. Cognitive-behavioral therapy for noncardiac chest pain: a randomized trial. *Am J Med* 1999;106:424-9.
55. Vlaeyen JW, Haazen IW, Schuerman JA, Kole-Snijders AM, van Eek H. Behavioural rehabilitation of chronic low back pain: comparison of an operant treatment, an operant-cognitive treatment and an operant-respondent treatment. *Br J Clin Psychol* 1995;34 (Pt 1):95-118.
56. Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Pelt RA, van Eek H, et al. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol* 1996;23:1237-45.
57. Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Leidl RM, Bos SG, Vlaeyen JW, Teeken-

- Gruben NJ. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. II. Economic evaluation. *J Rheumatol* 1996;23:1246-54.
58. Williams AC, Richardson PH, Nicholas MK, Pither CE, Harding VR, Ridout KL, et al. Inpatient vs. outpatient pain management: results of a randomised controlled trial. *Pain* 1996;66:13-22.
59. Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol* 2002;29:1280-6.
60. Anderson JJ, Ruwe M, Miller DR, Kazis L, Felson DT, Prashker M. Relative costs and effectiveness of specialist and general internist ambulatory care for patients with 2 chronic musculoskeletal conditions. *J Rheumatol* 2002;29:1488-95.
61. Gatchel RJ, Polatin PB, Noe C, Gardea M, Pulliam C, Thompson J. Treatment- and cost-effectiveness of early intervention for acute low-back pain patients: a one-year prospective study. *J Occup Rehabil* 2003;13:1-9.
62. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess* 1997;1:i-iv, 1-135.
63. Thomsen AB, Sorensen J, Sjogren P, Eriksen J. Chronic non-malignant pain patients and health economic consequences. *Eur J Pain* 2002;6:341-52.

6. Psykologiska behandlingsmetoder, kognitiv beteendeterapi, beteendeterapi, visualisering och pedagogiska metoder

Tabell 6.1 Kognitiv beteendeterapi (KBT) – metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Basler HD 1997 [1]	RCT Uppföljning 6 mån. Jämförelse I och K efter 12 v	Ländryggssmärta 94 patienter Bortfall: 19% Kv/Män: 75,6%/24,4 (SD = 8,5) Medelålder: 10,8 år	I: KBT (blandad). K: Medicinsk behandling, ej beskriven
Kole-Snijders AM 1999 [2]	RCT Uppföljning 12 mån	Ländryggssmärta 159 patienter Bortfall: 36% Kv/Män: 63%/37% Ålder: 18–64 år	I1: Beteendeterapi (blandad). I2: Beteendeterapi + KBT. K: Väntelista
Puder RS 1988 [3]	RCT Uppföljning 6 mån	Blandade smärttillstånd 69 patienter Kv/Män: 71%/29% Ålder: 27–80 år	I: KBT. K: Väntelista
Vlaeyen JW 1996 [4]	RCT Viss blindning (information om att behandlingsituationen var liknande) Behandling 6 v Manual Uppföljning 12 mån (ej kontroller)	Fibromyalgi 131 patienter Bortfall: 22% Medelålder: 44 år	I1: KBT + pedagogiskt program. I2: Pedagogiskt program + gruppsamtal. K: Väntelista

Utfallsmått	Resultat ES (KI)	Bevisvärde Kommentarer
VAS (intensitet) Heidelberg Coping Scale Düsseldorf Disability Scale (funktionsinskränkning) Sjukskrivning	<u>VAS</u> I: -5 mm K: +2 mm. <u>Coping</u> I: Minskning av undvikande beteende och katastrofiering med 30% jämfört med K. 25% mer lustfyllda aktiviteter jämfört med K. <u>Funktionsinskränkning</u> I: Signifikant förbättring	Medelhögt
Smärtintensitet Aktivitet Sinnesstämning Coping Mätning av smärtkontroll (video + lokalt validerade strukturerade frågeformulär)	Ingen skillnad beträffande smärt- intensitet, aktivitet och sinnes- stämning. I2 bättre än I1 och K beträffande coping (I1 ca 13% förbättring, I2 ca 22% förbättring, K 0% förbättring vid 12 mån upp- följning). I2 bättre än I1 och K beträffande smärtkontroll (inga kvantitativa resultat)	Medelhögt Oklart beträffande bortfall. Oklar randomisering. Många med psykiska symtom
Intensitet (6-gradig skala) Coping (5-gradig skala) Aktivitet (5-gradig skala)	Smärtintensitet: Ingen skillnad mellan I och K. Coping: I +0,4 skalsteg, K ingen förändring. Aktivitet: I +0,6 skalsteg, K ingen förändring	Högt Ej psykosocial funktions- nivå. Kontrollerat för ålder. Oklart beträffande bortfall efter 6 mån
Kunskap Coping Smärtkontroll Avslappning Spänning, muskel Katastrofkänsla Smärtintensitet Smärtbeteende Aktivitet Tvångsmässighet Rädsla Depression	I1 bättre än K beträffande kunskap. I1 och I2 bättre än K beträffande coping. I2 bättre än K beträffande smärtkontroll. I2 mindre grad av rädsla än I1. Ingen skillnad beträffande avslappning, spänning (muskel), katastrofkänsla, smärt- intensitet, smärtbeteende, aktivitet, tvångsmässighet och depression	Medelhögt Relativt stort bortfall. Ej långsiktig jämförelse kontroller

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Williams DA 2002 [15]	RCT Uppföljning 1 år	Fibromyalgi 145 patienter Bortfall: 16% Medelålder: 47,7 år	I: KBT + fysioterapi. K: Fysioterapi

CES-D = Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
KBT = kognitiv beteendeterapi; MPI = Multidimensional Pain Inventory;
MPQ = McGill Pain Questionnaire; PES = Pain Experience Scale;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SD = standarddeviation;
STAI = State-Trait Anxiety Inventory; UAB = University of Alabama at Birmingham Pain Behavior Scale;
VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat ES (KI)	Bevisvärde Kommentarer
SF-36 (fysisk funktion) McGill Ratings of Pain	I bättre än K (I: 25%, K: 12%) avseende fysisk funktion ($p < 0,05$). Beträffande smärta ingen skillnad	Högt

Tabell 6.2 Visualisering och övrig beteendeterapi – metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
van Tulder MW 2001 [5]	Systematisk översikt 20 RCT, 6 god kvalitet	Ryggsmärta	I: Beteendeterapi. K: Väntelista

ES = effektstorlek; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; KI = konfidensintervall;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde
Social funktion Fysisk funktion VAS (smärtintensitet) Sjukskrivning Smärtbeteende inkl ångest, depression, kognition	Ingen skillnad I och K beträffande social funktion och sjukskrivning. I bättre än K beträffande fysisk funktion (ES 0,35, KI -0,04; -0,74), VAS (ES 0,60, KI 0,25-0,98) och smärtbeteende (ES 0,40, KI 0,10-0,70)	Medelhögt

Tabell 6.3 Pedagogiska metoder.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Barlow JH 2000 [6]	RCT Uppföljning 4 mån. 12 mån (behandlings- grupp)	Reumatoid artrit, artros 544 patienter Kv/Män: 84%/16% Bortfall: 28% Medelålder: 58 år	I: Kurs egenvård. K: Väntelista
Nicassio PM 1997 [7]	RCT Uppföljning 6 mån	Fibromyalgi 71 patienter Kv/Män: 63/8 Bortfall: 24% Medelålder: 53 år (24–78)	I1: Blandad beteendeterapi. I2: Pedagogisk metod (föreläsningar och grupp- diskussioner)
Vlaeyen JW 1996 [4]	RCT Viss blindning (information om att behandlingsituationen var liknande) Behandling 6 v Manual Uppföljning 12 mån (ej kontroller)	Fibromyalgi 131 patienter Bortfall: 22 % Medelålder: 44 år	I1: KBT + pedagogiskt program. I2: Pedagogiskt program + gruppsamtal. K: Väntelista

FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
KBT = kognitiv beteendeterapi; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärtintensitet Smärtbeteende Depression Trötthet Ångest Antal läkarbesök	Ingen skillnad beträffande trötthet och ångest. I bättre än K beträffande smärtintensitet, smärtbeteende och depression. Antal läkarbesök I mindre än K (12 mån)	Högt
FIQ	Ingen skillnad mellan I1 och I2	Medelhögt Alla blev bättre
Kunskap Coping Smärtkontroll Avslappning Spänning, muskel Katastrofkänsla Smärtintensitet Smärtbeteende Aktivitet Tvångsmässighet Rädsla Depression	I1 bättre än K beträffande kunskap. I1 och I2 bättre än K beträffande coping. I2 bättre än K beträffande smärtkontroll. I2 mindre grad av rädsla än I1. Ingen skillnad beträffande avslappning, spänning (muskel), katastrofkänsla, smärtintensitet, smärtbeteende, aktivitet, tvångsmässighet och depression	Medelhögt Relativt stort bortfall. Ej långsiktig jämförelse kontroller

Tabell 6.4 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patientpopulation	Intervention
Goossens ME 1998 [8] Nederländerna	RCT; CMA	Långvarig ländryggssmärta 237 patienter (148 inkluderade)	OPCON (59) OPDIM (58) Väntelista/Konventionell vård (31)
Jensen I 1995 [9] Sverige	CEA (av RCT)	Långvarig nack- och skuldersmärta 66 patienter	Multimodal KBT enligt två alternativa strategier. I1: Coach. I2: Aktivare roll

CEA = konstads-effektanalys; CMA = kostnads(minimerings)analys; I = interventionsgrupp;

K = kontrollgrupp; KBT = kognitiv beteendeterapi;

OPCON = Operant Programme with Cognitive Programme and Relaxation;

OPDIM = Operant Programme with a Group Discussion Treatment;

RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Patientnytta Hälsförändring	Direkta + indirekta	Tillägg av kognition/ avslappning (OPCON) ej kostnadseffektiv (högre kostnad, ingen klar förbättring)	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
Smärta Fysisk funktion m m	Psykologtimmar x 200 SEK	11 mest kostnadseffektiv	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde

Tabell 6.5 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Cook AJ, 1998 [10]	Svårbedömd pga kognitiv påverkan hos patienter
Fors EA, 2002 [11]	Svårt att jämföra data
Morley S, 1999 [12]	Ingående studier har blandade diagnoser. Olika behandlingar i jämförelsegrupper. Randomiseringsprocessen tveksam för flera studier
Nielson WR, 1992 [13]	Ej randomiserad pilotstudie
White KP, 1995 [14]	Långtidsuppföljning, ingen jämförelse med kontroll

Referenser

1. Basler HD, Jäkke C, Kröner-Herwig B. Incorporation of cognitive-behavioral treatment into the medical care of chronic low back patients: a controlled randomized study in German pain treatment centers. *Patient Educ Couns* 1997;31:113-24.
2. Kole-Snijders AM, Vlaeyen JW, Goossens ME, Rutten-van Mülken MP, Heuts PH, van Breukelen G, et al. Chronic low-back pain: what does cognitive coping skills training add to operant behavioral treatment? Results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:931-44.
3. Puder RS. Age analysis of cognitive-behavioral group therapy for chronic pain outpatients. *Psychol Aging* 1988;3:204-7.
4. Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Mülken MP, Pelt RA, van Eek H, et al. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol* 1996;23:1237-45.
5. van Tulder MW, Ostelo R, Vlaeyen JW, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJ. Behavioral treatment for chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group. *Spine* 2001;26:270-81.
6. Barlow JH, Turner AP, Wright CC. A randomized controlled study of the Arthritis Self-Management Programme in the UK. *Health Educ Res* 2000;15:665-80.
7. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, et al. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:2000-7.
8. Goossens ME, Rutten-Van Mülken MP, Kole-Snijders AM, Vlaeyen JW, Van Breukelen G, Leidl R. Health economic assessment of behavioural rehabilitation in chronic low back pain: a randomised clinical trial. *Health Econ* 1998;7:39-51.
9. Jensen I, Nygren Å, Gamberale F, Goldie I, Westerholm P, Jonsson E. The role of the psychologist in multidisciplinary treatments for chronic neck and shoulder pain: a controlled cost-effectiveness study. *Scand J Rehabil Med* 1995;27:19-26.
10. Cook AJ. Cognitive-behavioral pain management for elderly nursing home residents. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53:P51-9.
11. Fors EA, Sexton H, Götestam KG. The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial. *J Psychiatr Res* 2002;36:179-87.
12. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.
13. Nielson WR, Walker C, McCain GA. Cognitive behavioral treatment of

fibromyalgia syndrome: preliminary findings. *J Rheumatol* 1992;19:98-103.

14. White KP, Nielson WR. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol* 1995;22:717-21.

15. Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol* 2002;29:1280-6.

7. Läkemedelsbehandling

7.1 Paracetamol

Tabell 7.1.1 Paracetamol.

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Bennett RM 2003 [1]	RCT Dubbelblind ITT	Fibromyalgi Kv/Män: 294/21	I: 48% K: 62%	I: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4 i 3 mån (158). K: Placebo i 3 mån (157)
Boissier C 1992 [2]	RCT Dubbelblind	Artros knä/höft Kv/Män: Ingen uppgift		I1: Dextropropoxifen 180 mg + paracetamol 2 400 mg/d i 1 v (70). I2: Kodein 180 mg + paracetamol 3 g/d i 1 v (70)
Boureau F 2004 [3]	RCT Dubbelblind ITT Multicenter	Artros knä/höft Kv/Män: 162/60	ITT: 5 (2,2%) PP: 33 (14,9%)	I1: Paracetamol 3 g/d i 2 v (111). I2: Ibuprofen 1 200 mg/d i 2 v (111)
Bradley JD 1991 [4]	RCT ITT	Artros knä Kv/Män: 154/50 (innan randomisering). 184 randomiserade	ITT: 5,6% Totalt: 29%	I1: Ibuprofen-tablett 2 400 mg/d i 4 v (61). I2: Ibuprofen-tablett 1 200 mg/d i 4 v (62). I3: Paracetamol-tablett 4 g/d i 4 v (61)
Dahlöf CG 1996 [5]	RCT Crossover	Spänningshuvudvärk Kv/Män: 27/13	25%	I1: Ketoprofen-tablett 25 mg (40). I2: Ketoprofen-tablett 50 mg (40). I3: Paracetamol-tablett 500 mg (40). I4: Paracetamol-tablett 1 g (40). K: Placebo (40). Alla fick enkel dos, minst 72 tim mellan

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
<p><u>Primära</u> Bortfall pga dålig effekt Antal ömma punkter</p> <p><u>Sekundära</u> VAS 0–100 NRS –1–4 (smärtlindring) SF-36 Sleep Questionnaire</p>	<p>Dos 4±1,8 tabletter/d. 29% bortfall pga ingen effekt i I, 51% i K (p<0,001). I bättre betr VAS, smärtlindring, SF-36 (fysisk och total). Sömn ingen skillnad</p>	<p>Illamående, yrsel, klåda, huvudvärk</p>	Högt
<p>VAS 0–100 (dag/natt, ledsmärta) Passiv rörelse 0–3</p>	<p>Inga skillnader mellan beh betr något utfallsmått</p>	<p>53% bortfall I1, 29% bortfall i I2 pga biv (p<0,005)</p>	Högt
<p>VAS 0–100 (smärtintensitet) WOMAC Totalbedömning</p>	<p>Första dosen gav signifikant bättre smärtlindring i I2 jämfört med I1. Efter 2 v förbättrades WOMAC i I2 med 40%, I1 med 26% (signifikant skillnad). Signifikant fler patienter upplevde bättre effekt av I2</p>	<p>Ingen skillnad i totalt antal biv. 23% hade någon biv. GI biv 12,6 (I1) vs 9% (I2)</p>	Högt
<p>Stanford Health Assessment Questionnaire VAS i vila, VAS vid gång (0–3 med en decimal), gångtid 15 meter VRS –2–2 (totalbedömning)</p>	<p>VAS i vila minskade 0,4 skalsteg i I1, 0,3 i I2, jämfört med start. VAS vid gång minskade med 0,4 skalsteg i I1, 0,3 i I2, jämfört med start. Bättre även med I3. Ingen skillnad mellan grupperna, I1 och I2 bättre än I3 vid vilosmärta</p>	<p>Framför allt GI biv, 1 icke symtomgivande GI blödning. 8,2% avbröt pga biv</p>	Högt
<p>VAS 0–100, upp till 120 min PID-mått i % Mängd rescue VRS 0–4 (muskelspänning)</p>	<p>Beträffande VAS minskade I2 –32 mm jämfört med K –17 mm, I3 –12 mm, I4 –15 mm (p<0,05)</p>	<p>Efterfrågats och noterats, ingen analys</p>	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1.1 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Emkey R 2004 [6]	RCT Multicenter Dubbelblind ITT	Artros knä/höft Kv/Män: 209/97	ITT: 0,3%. 26% totalt, varav 13% i I pga biv	Alla: Coxib i stabil dos I: Celecoxib eller rofecoxib + tramadol/paracetamol- tablett, à 37,5/325 mg, 1–8 tabletter/d i 3 mån (153). K: Celecoxib eller rofecoxib + placebo, 1–8 tabletter/d i 3 mån (153)
Golden HE 2004 [7]	RCT Dubbelblind 10 centra ITT	Artros knä Kv/Män: 69,5%/30,5%	2,8%	I1: Naproxen 660 mg/d i 7 d (162). I2: Paracetamol 4 g/d i 7 d (148). K: Placebo i 7 d (155)
Kjaersgaard- Andersen P 1990 [8]	RCT Dubbelblind ITT	Artros höft Kv/Män: 72/86	60 (38%)	I1: Kodein 60 mg + paracetamol 1 g x 3 i 4 v (83). I2: Paracetamol 1 g x 3 i 4 v (75). Rescue: Ibuprofen 400 mg x 3
Kuntz D 1996 [9]	RCT Dubbelblind ITT	Ländryggssmärta/ artros rygg Kv/Män: 77/35	12 (10%)	I1: Dextropropoxifen 30 mg + paracetamol 400 mg, 2 x 3 i 3 d, sedan 1 x 3 i 3 d (62). I2: Paracetamol 400 mg + koffein 50 mg, 2 x 3 i 3 d, 1 x 3 i 3 d (62)
March L 1994 [10]	RCT n-of-1 Dubbelblind Crossover PP	Artros Kv/Män: 20/5 (efter bortfall)	20% av de randomiserade	I1: Diklofenak-tablett 50 mg x 2 i 2 v (20). I2: Paracetamol 1 g x 2 i 2 v (20)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 Pain Relief Score –1–4 WOMAC SF-36	<u>VAS</u> I: –40% K: –30% (p<0,05). Pain Relief Score, WOMAC och SF-36 I signifikant bättre än K	Illamående och kräkning: 5,9%. Förstoppning: 3,3%. Trötthet: 9,1%. Relaterat till I, inga >1% relaterade till K I I avbröt 13% pga biv	Högt
VRS 0–4 (smärtintensitet) Gångtid 15 m VRS 0–4 (studiespecifika frågor om gång/trappgång, böja/lyfta, totalsmärta, smärtlindring, nattlig smärta)	<u>VRS (vilosmärta)</u> I1: –30% (p<0,05) I2: –29% K: –23%. <u>VRS (gångsmärta)</u> I1: –32% (p<0,05) I2: –29% K: –23%	Ingen skillnad mellan grupperna	Högt
VRS 0–4 (smärtintensitet) Mängd rescue Biverkningar Totalbedömning	Efter 1 v, I1 bättre smärtlindring än I2, sedan lika. Fler i I2 tog rescue vid 1 v, 80% av bortfall i I1 pga biv, 20% av bortfall i I2. Totalbedömning ingen skillnad mellan grupperna	Illamående, förstoppning, yrsel Studien avbröts efter 158 av 400 planerade patienter pga högt bortfall beroende på biv	Medelhögt
VAS 0–100	47% VAS-reduktion i I1, 51,2% VAS-reduktion i I2, ej signifikant skillnad mellan grupperna	Illamående, kräkning, förstoppning, uppkördhet, trötthet (25,5% i I1, 12,3% i I2, signifikant) Ospecificerad biv 15,6% vs 16,3%	Medelhögt Kort behtid
VRS 0–4 (allmän hälsa) VAS 0–100 VRS 0–4 (ADL)	8 ingen skillnad, 5 NSAID bättre, 2 NSAID bättre först, 5 ingen av beh bra	Vanliga: GI 5 bortfall pga biv	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1.1 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Miceli- Richard C 2004 [11]	RCT Dubbelblind ITT	Artros knä Kv/Män: 584/195	38 före DB beh, 181 under DB fas (beroende på ineffektivitet och biv)	I: Paracetamol 4 g/d i 6 v (405). K: Placebo i 6 v (374)
Mullican WS 2001 [12]	RCT Multicenter ITT	Ländryggssmärta + artros Kv/Män: 286/176	ITT: 3 <i>PP</i> I1: 61 (20%) I2: 32 (21%)	I1: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4–6 i 8 d (309). I2: Kodein 30 mg + paracetamol 300 mg, 1–2 x 4–6 i 8 d (153). Rescue: Ibuprofen 400 mg
Müller MW 1997 [13]	RCT Dubelblind Crossover ITT PP	Ländryggssmärta Kv/Män: 26/29	ITT: 0 4 pga att de ej återkom för beh 2. I1: 18% (avbröt pga behrelaterade biv) I2: 16% (avbröt pga behrelaterade biv)	I1: Tramadol 50 mg 2 x 3 i 7 d (55). I2: Kodein 30 mg + paracetamol 500 mg 2 x 3 i 7 d (55)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
WOMAC VAS 0–100 (rörelsesmärta) VAS 0–100 (totalbedömning)	Ingen effekt av I jämfört med K	Sällsynt, framför allt milda GI biv	Högt
Smärtlindring 0–4 Smärta 0–3 Total Pain Relief (summan av skillnader i smärtintensitet)	>50% hade god till mycket god smärtlindring, lika mellan beh. Total Pain Relief 11–12 i båda, 40% av patienterna smärtlindrade. Andel rescue 21–30%, ingen skillnad mellan beh	I1: 71%, I2: 76%. <u>Trötthet</u> I1: 17% I2: 24%. <u>Förstoppning</u> I1: 11% I2: 21%. Trötthet och förstoppning signifikant vanligare i I2 än I1. 12% i I1 och 14% i I2 avbröt pga biv OBS! selekterat material till de som ej fick biv/riskfaktorer för tramadol	Medelhögt
VRS 1–3 (smärta) VAS 0–10 (smärtlindring) VAS 0–10 (sömnkvalitet)	Ingen skillnad i effekt ITT eller PP	Illamående, yrsel, förstoppning (I2), somnolens, klåda (I1), kräkningar (I1), muntorrhet Biv 81% I2, vs 69% i I1 (signifikant) Kodein + paracetamol tolererades bättre än tramadol	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1.1 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Pincus T 2004 [14]	RCT Dubbelblind Multicenter ITT	Artros knä/höft Kv/Män: 52–71%/48–29% beroende på grupp	Ingen uppgift	I1: Celecoxib 200 mg/d i 6 v (410). I2: Paracetamol 4 g/d i 6 v (349). K: Placebo i 6 v (289)
Ruoff GE 2003 [15]	RCT Dubbelblind ITT	Ländryggssmärta Kv/Män: 201/117	Före ITT: 4 I: 43% K: 52%	I: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4 i 3 mån (162). K: Placebo i 3 mån (160)
Seideman P 1993 [16]	RCT Dubbelblind Crossover ITT	Artros höft Kv/Män: 10/10	2 (10%)	I1: Naproxen-tablett 250 mg x 2 i 7 d (20). I2: Naproxen-tablett 500 mg x 2 i 7 d (20). I3: Naproxen-tablett 750 mg x 2 i 7 d (20). I4: Naproxen-tablett 250 mg x 2 + paracetamol 2 g x 2 i 7 d (20). I5: Naproxen-tablett 500 mg x 2 + paracetamol-tablett 2 g x 2 i 7 d (20)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
WOMAC SF-36 MDAHQ VAS (smärtintensitet) Patientpreferens	WOMAC, VAS, patientpreferens, SF-36. I1 och I2 signifikant bättre än K, men I1 ej bättre än I2. MDHAQ bättre för alla beh. I1 bättre än I2 som var bättre än K. Ingen sammanlagd beräkning av effektens storlek	Totalt 23–29% biv, ingen skillnad mellan grupper	Högt
VAS 0–100, Smärtlindring –1–4 SF-MPQ SF-36 Roland Disability Questionnaire Bortfall pga dålig effekt	Dos 4,2 tabletter/d. 19% bortfall pga ingen effekt i I, 37% i K ($p < 0,001$). I bättre betr VAS, smärtlindring, SF-36, antal responders, SF-MPQ	I: 23,6% K: 3,8%. <u>Bortfall pga biv</u> I: 18,6% K: 5,7%	Högt
VAS 0–100 (smärtintensitet i vila och rörelse) Höftrörlighet VRS 0–5 (påverkan på livskvalitet)	I4 bättre än I1 ($p < 0,001$). I5 bättre än I2 ($p < 0,001$). I3 lika som I5. Ingen uppgift om storleken på effekten	GI biv. Högre dos naproxen gav mer biv	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1.1 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Silverfield JC 2002 [17]	RCT Multicenter Dubbelblind ITT	Artros knä och höft Kv/Män: 221/87	ITT: 0% PP: 11%, varav 14,2% i I	Alla: NSAID/coxib i stabil dos I: Stabil dos NSAID/coxib + tramadol/paracetamol, å 37,5/325 mg, 1–2 tabletter 4 ggr/d i 10 d (197). K: Stabil dos NSAID/coxib + placebo, 1–2 tabletter 4 ggr/d i 10 d (111)
Ward N 1991 [18]	RCT Dubbelblind Crossover ITT	Spännings- huvudvärk Kv/Män: 36/17	PP: 12%	I1: Koffein 65 mg (53), 24 tim uppföljning. I2: Koffein 130 mg (53), 24 tim uppföljning. I3: Paracetamol 650 mg (53), 24 tim uppföljning. I4: Paracetamol 650 mg + koffein 65 mg (53), 24 tim uppföljning. I5: Paracetamol 650 mg + koffein 130 mg (53), 24 tim uppföljning. K: Placebo (53), 24 tim uppföljning
Zhang W 2004 [19]	Metaanalys 10 RCT Dubbelblind RCT	Artros 1 712 patienter		Paracetamol vs placebo respektive paracetamol vs NSAID i 1 v–2 år

ADL = Activity of Daily Living; beh = behandling; betr = beträffande; biv = biverkningar; GI = gastrointestinal;
I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp;
MDHAQ = Multidimensional Health Assessment Questionnaire; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
NRS = numerisk skattningsskala; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel;
PID = Pain Intensity Difference; PP = per protokolls-analys; POMS = Profile of Mood States;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire;
VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala; WOMAC = Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VRS 0–3 (smärtintensitet) VRS –1–4 (smärtlindring) WOMAC	<u>Smärtintensitet</u> I: Från 2,4 till 1,4 K: Från 2,4 till 1,7 ($p < 0,001$). <u>Smärtlindring</u> I: –2,1 K: –1,7 ($p < 0,001$). WOMAC signifikanta förbättringar i I jämfört med K för smärta ($p < 0,01$), funktion ($p < 0,05$) och totalbedömning (0,01). Ej ledstelhet	I: Yrsel 11,7%, illamående och kräkning 26,4%, trötthet 7,1%, förstoppning 4,6%, klåda 6,1% <u>Avbröt pga biv</u> I: 12,7% K: 5,4%	Högt
MPQ POMS VAS 0–10	I1–I5 bättre än K betr VAS, effekten ej korrelerad till tidigare koffeinintag	Ingen uppgift	Medelhögt
Smärtintensitet WOMAC	Paracetamol mer effektivt än placebo. NSAID mer effektivt än paracetamol	NSAID gav signifikant mer illamående än paracetamol. Paracetamol ej signifikant mer biv än placebo	Högt

Tabell 7.1.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Anledning till lågt bevisvärde
Lloyd RS, 1992 [20]	Icke relevant läkemedelskombination

Referenser

1. 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. *Am J Med* 2003;114:537-45.
2. Boissier C, Perpoint B, Laporte-Simitsidis S, Mismetti P, Hocquart J, Gayet JL, et al. Acceptability and efficacy of two associations of paracetamol with a central analgesic (dextropropoxyphene or codeine): comparison in osteoarthritis. *J Clin Pharmacol* 1992;32:990-5.
3. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028-34.
4. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
5. Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996;16:117-23.
6. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6.
7. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther* 2004;11:85-94.
8. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, Madsen F, Andersen HM, Kroner K, et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomized, double-blind, multi-centre study. *Pain* 1990;43:309-18.
9. Kuntz D, Brossel R. [Analgesic effect and clinical tolerability of the combination of paracetamol 500 mg and caffeine 50 mg versus paracetamol 400 mg and dextropropoxyphene 30 mg in back pain]. *Presse Med* 1996;25:1171-4.
10. March L, Irwig L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-5; discussion 1045-6.
11. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2004;63:923-30.
12. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
13. Müller MW, Friess H, Beger HG, Kleeff J, Lauterburg B, Glasbrenner B, et

- al. Gastric emptying following pylorus-preserving Whipple and duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:257-63.
14. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 931-9.
15. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25:1123-41.
16. Seideman P, Samuelson P, Neander G. Naproxen and paracetamol compared with naproxen only in coxarthrosis. Increased effect of the combination in 18 patients. *Acta Orthop Scand* 1993; 64:285-8.
17. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97.
18. Ward N, Whitney C, Avery D, Dunner D. The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 1991;44:151-5.
19. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
20. Lloyd RS, Costello F, Eves MJ, James IG, Miller AJ. The efficacy and tolerability of controlled-release dihydrocodeine tablets and combination dextropropoxyphene/paracetamol tablets in patients with severe osteoarthritis of the hips. *Curr Med Res Opin* 1992;13:37-48.

7.2 Antiinflammatoriska preparat (NSAID inklusive coxiber)

Tabell 7.2.1 Artrossmärta.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Ardia A 1994 [1] Italien	RCT DB Multicenter	Artros knä och höft Kv/Män: 153/75 Reumatoid artrit Kv/Män: 134/46	Artros: 7,5% Reumatoid artrit: 12%	<u>Artros</u> I1: SR tolfenaminsyra-tablett 300 mg x 2 i 4 v (116). I2: SR diklofenak-tablett 100 mg x 1 i 4 v (112). <u>Reumatoid artrit</u> I1: SR tolfenaminsyra-tablett 300 mg x 2 i 4 v (90). I2: SR naproxen-tablett 250 + 500 mg i 4 v (90)
Baumgartner H 1996 [2] Schweiz	RCT DB	Artros knä och höft Kv/Män: 15/46	3,3%	I1: SR ibuprofen-tablett 1 600 mg till natten i 3 v (30). I2: Diklofenak-tablett 100 mg till natten i 3 v (31)
Berry H 1992 [3] UK	RCT DB ITT	Artros knä och höft Kv/Män: 107/63	22,5%	I1: Lornoxikam-tablett 6 mg x 1 i 4 v (42). I2: Lornoxikam 4 mg x 2 i 4 v (42). I3: Lornoxikam 6 mg x 2 i 4 v (44). K: Placebo i 4 v (42)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 (dagsmärta) VAS 0–100 (nattlig smärta) VAS 0–100 (rörelsesmärta) Morgonstelhet Totalbedömning Ömhet, ledsvullnad	<u>Artros</u> Smärtreduktion 20–30/100 i båda grupperna, alla smärtvariabler, utan skillnad mellan grupper. <u>Reumatoid artrit</u> 12–20/100 skillnad i båda grupperna, alla smärtvariabler, utan skillnad mellan grupper	GI biv, exantem, totalt 9	Högt
Sjukdom svårighetsgrad VRS 0–8 (förändring) Medelsmärta 2 dagar VRS 0–4 (smärta) VRS 0–4 (sömn) Biverkningar Följsamhet	"Avsevärt förbättrad" hos 37% i I1, 10% i I2, $p < 0,05$. I1 förbättrades signifikant jämfört med I2 beträffande alla variabler, men samma mängd rescue (paracetamol)	<u>GI biv</u> I1: 10% I2: 32% Bortfall 6,6% i I2 pga biv	Medelhögt
NRS 0–4 (smärta) NRS 0–3 (smärtlindring) NRS 0–4 (funktionellt status) Lequesne-index	<u>Smärtlindring</u> I2 och I3 –0,5–1 skalsteg, bättre än K ($p < 0,01$). <u>Smärtintensitet</u> I1, I2, I3 minskade 0,37–0,56 skalsteg, ingen minskning för K. <u>Funktionellt status</u> I2 och I3 bättre än K. <u>Lequesne</u> I1 och I3 förbättrat under beh, I2 och K (ej signifikant)	5 icke symtomgivande GI blödning. GI biv, mer frekvent i I2 och I3	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Bianchi M 2003 [4] Italien	RCT DB Crossover	Artros knä Kv/Män: 28/3	3%	I1: Nimesulid 100 mg x 1 i 7 d (30). I2: Celecoxib 200 mg x 1 i 7 d (30). I3: Rofecoxib 25 mg x 1 i 7 d (30). Rescue: Paracetamol 500 mg/d
Boureau F 2004 [5] Frankrike	RCT DB ITT Multicenter	Artros knä/höft Kv/Män: 162/60	ITT: 5 (2,2%) PP: 33 (14,9%)	I1: Ibuprofen-tablett 1 200 mg/d i 2 v (111). I2: Paracetamol-tablett 3 g/d i 2 v (111)
Bradley JD 1991 [6] USA	RCT ITT	Artros knä Kv/Män: 154/50 (innan randomisering). 184 randomiserade	ITT: 5,6% Totalt: 29%	I1: Ibuprofen-tablett 2 400 mg/d i 4 v (61). I2: Ibuprofen-tablett 1 200 mg/d i 4 v (62). I3: Paracetamol-tablett 4 g/d i 4 v (61)
Dequeker J 1998 [7]	RCT DB ITT 922 centra i 12 länder	Artros ospecificerad Kv/Män: 67,5%/ 32,5%	ITT: 0 PP: 8,3%	I1: Meloxicam 7,5 mg x 1 i 4 v (4 320). I2: Piroxikam 20 mg x 1 i 4 v (4 336)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 (smärtintensitet) VRS 0–4 (smärtlindring) Mängd rescue	Resultat bedömt endast för I1 och I2. <u>VAS</u> I1: –50% I2: –28% <u>VRS (smärtlindring god/ mycket god)</u> I1: 53% I2: 47%. Ingen skillnad i mängd rescue-tabletter	Saknas	Medelhögt
VAS 0–100 (smärtintensitet) WOMAC Totalbedömning	Första dosen gav signifikant bättre smärtlindring i I1 jämfört med I2. Efter 2 v förbättrades WOMAC i I1 med 40%, I2 med 26% (signifikant skillnad). Signifikant fler patienter upplevde bättre effekt av I1	Ingen skillnad i totalt antal biv. 23% hade någon biv. GI biv 12,6 (I2) vs 9% (I1)	Högt
Stanford Health Assessment Questionnaire VAS i vila, VAS vid gång (0–3 med en decimal), gångtid 15 meter VRS –2–2 (totalbedömning)	VAS i vila minskade 0,4 skalsteg i I1, 0,3 i I2, jämfört med start. VAS vid gång minskade med 0,4 skalsteg i I1, 0,3 i I2, jämfört med start. Bättre även med I3. Ingen skillnad mellan grupperna, I1 och I2 bättre än I3 vid vilosmärta	Framför allt GI biv, 1 icke symtomgivande GI blödning. 8,2% avbröt pga biv	Högt
VAS 0–100 (smärtintensitet, i rörelse och i vila)	Båda grupper förbättrades med 45–50% i respektive variabel, utan skillnad mellan beh	7% bortfall pga biv	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Emkey R 2004 [8] USA	RCT DB ITT Multicenter	Artros knä/höft Kv/Män: 209/97	ITT: 0,3%. 26% totalt, varav 13% i I pga biv	Alla: Coxib i stabil dos I: Celecoxib eller rofecoxib + tramadol/paracetamol- tablett, à 37,5/325 mg, 1–8 tabletter/d i 3 mån (153). K: Celecoxib eller rofecoxib + placebo, 1–8 tabletter/d i 3 mån (153)
Ersmark H 1992 [9] Sverige	RCT Enkelblind Multicenter	Artros höft Kv/Män: 123/138	6,10%	I1: S Piroxikam 200 mg till natten i 4 v (131). I2: S indometacin 100 mg till natten i 4 v (130). Rescue: Paracetamol
Gibofsky A 2003 [10] USA	RCT DB ITT 61 centra	Artros knä Kv/Män: 194/93	ITT: 2 (0,7%) PP: 33,3%	I: Celecoxib 200 mg x 1 i 6 v (189). K: Placebo i 6 v (98) (I2: Rofecoxib, ej analyserat här, modellen tillåter separation av data)
Golden HE 2004 [11] USA	RCT DB 10 centra ITT	Artros knä Kv/Män: 69,5%/30,5%	2,8%	I1: Naproxen 660 mg/d i 7 d (162). I2: Paracetamol 4 g/d i 7 d (148). K: Placebo i 7 d (155)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 Pain Relief Score –1–4 WOMAC SF-36	<u>VAS</u> I: –40% K: –30% ($p < 0,05$). Pain Relief Score, WOMAC och SF-36 I signifikant bättre än K	Illamående och kräkning: 5,9%, förstoppning: 3,3%, trötthet: 9,1%. Relaterat till I, inga >1% relaterade till K I I avbröt 13% pga biv	Högt
VAS 0–100 Antal rescuetabletter Ledrörlighet	Belastningssmärta minskade med 68% i båda grupper. Vilosmärta minskade med 60% respektive 57%. Rescue: Lika mellan grupper, 51 tabletter/ grupp	I1: 22, I2: 49, $p < 0,01$. Totalt 48 hos 44 patienter, 59% nedre GI, 16% övre GI, 9% centrala nervsystemet, 4% utslag, 10% urinvägar, 2% kardiovaskulära Hög följsamhet	Medelhögt
VAS 0–100 (smärt- intensitet) WOMAC Totalbedömning patient och läkare	Resultatet bedömt endast för celecoxib. Smärtintensiteten halverades för I, signifikant mot K. WOMAC förbättrades signifikant av I, ej av K. Patients och läkares totalbedömning var bättre för celecoxib	Ingen skillnad i bortfall pga biv (5–6%). Biv hos 43% i I1, 30% i I2	Högt
VRS 0–4 (smärtintensitet) Gångtid 15 m VRS 0–4 (studiespecifika frågor om gång/ trappgång, böja/lyfta, totalsmärta, smärt- lindring, nattlig smärta)	<u>VRS (vilosmärta)</u> I1: –30% ($p < 0,05$) I2: –29% K: –23%. <u>VRS (gångsmärta)</u> I1: –32% ($p < 0,05$) I2: –29% K: –23%	Ingen skillnad mellan grupperna	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Hosie J 1996 [12] UK	RCT DB Multicenter ITT	Artros knä och höft Kv/Män: 198/137	ITT: 1 (0,3%) 19,6%	I1: Meloxicam-tablett 7,5 mg x 1 i 6 mån (169). I2: SR diklofenak 100 mg x 1 i 6 mån (166). Rescue: Paracetamol
Kivitz AJ 2001 [13] USA	RCT DB Multicenter ITT	Artros (äldre patienter) Kv/Män: 66%/34%	ITT 0% 49%	I1: Celecoxib 100 mg/d i 12 v (216). I2: Celecoxib 200 mg/d i 12 v (207). I3: Celecoxib 400 mg/d i 12 v (213). I4: Naproxen 1 000 mg/d i 12 v (207). K: Placebo i 12 v (218). Rescue: Paracetamol, ASA
Kriegel W 2001 [14] Tyskland	RCT DB ITT Multicenter	Artros knä och höft Kv/Män: 267/103	ITT: 0% PP: 38%	I1: Nimesulid 100 mg x 2 i 12 mån (183). I2: Naproxen 750 mg/d i 12 mån (187)
Le Loët X 1997 [15] Frankrike	RCT DB ITT Multicenter	Artros Kv/Män: 67%/33%	ITT: 0 PP: 19%	I1: SR diklofenak 75 mg x 2 i 7 d (143). I2: Diklofenak enterotablett 50 mg x 3 i 7 d (147)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS Mängd rescue	Båda grupper förbättrades lika mycket beträffande VAS och signifikant jämfört med start (med 43–46%). Rescue: I1: 185 mg paracetamol/d, I2: 245 mg/d, p=0,0123. Signifikant bättre för I1	Bortfall i biv 21 fall i I1, 31 fall i I2, 19 resp 23 av fallen pga GI biv	Högt
WOMAC VAS Bortfallsfrekvens pga dålig effekt	<u>VAS</u> I1: –28% I2: –36% I3: –36% I4: –39% K: –16%. <u>WOMAC</u> I1: –16% I2: –21% I3: –22% I4: –25% K: –9% (p<0,05). <u>Bortfall pga dålig effekt</u> I1: 35% I2: 29% I3: 26% I4: 25% K: 52%	Totalt 61% biv (K: 56%, I1–I4: 58–66%). Högre frekvens GI biv för I2–I4 (29–35%), ödem i 3–5% för I3 och I4, i övrigt <1%. Övriga biv lika mellan grupperna	Högt
WOMAC (efter 6 och 12 mån)	I1 och I2 minskade båda smärtintensiteten med drygt 22% efter 6 mån, 22 respektive 20% efter 12 mån (ej signifikant)	GI biv i 47,5% jämfört 54,5% för I1 respektive I2, ej signifikant. Totalt 32,2% biv i I1, 29,9% i I2	Högt
VAS 0–100 (spontan-smärta i leden) VRS 0–3 (totalbedömning)	Båda grupper förbättrades med ca 50% jämfört med start, lika mellan beh, från 58/100 till 28/100	24,5% biv i I1, 31% i I2	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Leung AT 2002 [16] USA	RCT DB Multicenter ITT	Artros knä och höft Kv/Män: 392/109	4 (0,8%). 22% pga biv respektive dålig effekt	I1: Etoricoxib 60 mg x 1 i 12 v (224). I2: Naproxen 500 mg x 2 i 12 v (221). K: Placebo i 12 v (56). Rescue: Paracetamol
Lund B 1998 [17]	RCT DB ITT 41 centra	Artros knä Kv/Män: 299/112 (I1, I2, K)	ITT: 0% (I1, I2, K) PP: 7%	I1: Meloxicam 7,5 mg x 1 i 3 v (140). I2: Meloxicam 15 mg i 3 v (134). I3: Meloxicam 30 mg i 3 v (102). K: Placebo i 3 v (137)
Makarowski W 2002 [18] USA	RCT DB 60 centra	Artros höft Kv/Män: 316/151	ITT: 0% Totalt: 44,8%	I1: Valdecoxib 5 mg x 4 i 3 mån (120). I2: Valdecoxib 10 mg x 4 i 3 mån (111). I3: Naproxen 500 mg x 2 i 3 mån (118). K: Placebo i 3 mån (118)
March L 1994 [19] Australien	RCT n-of-1 DB Crossover	Artros Kv/Män: 20/5 (efter bortfall)	20% av de randomiserade	I1: Diklofenak-tablett 50 mg x 2 i 2 v (20). I2: Paracetamol 1 g x 2 i 2 v (20)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS/WOMAC Totalbedömning patient Totalbedömning läkare	<u>WOMAC (smärta)</u> I1: -41% I2: -39% K: -22%. I1, I2 signifikant bättre än K ($p < 0,05$). <u>WOMAC (funktion)</u> I1: -33% I2: -33% K: -18%. I1, I2 signifikant bättre än K ($p < 0,05$)	I1: 25,4% I2: 31,2% K: 25%. Allvarlig biv 3% i I2, 1% i I1, 0% i K. 10,9% bortfall pga biv i I2, 2,2% i I1 och 10,7 i K. Biv var framför allt av GI typ, mest i I2, hypertoni och ödem var lika mellan grupper	Högt
VAS 0–100 (värsta smärta i rörelse) VAS 0–100 (värsta smärta i vila) Lequesne Mängd paracetamol	I1 och I2, liksom I3, förbättrades med ca 50% jämfört med start, signifikant mer än placebo, beträffande smärta och Lequesne ($p < 0,05$)	Ingen skillnad mellan I1, I2 och K Bortfall pga biv 7/7/10 från I1/I2/K. I3 avbröts i förtid pga biv (102 patienter)	Högt
VAS 0–100 (smärtintensitet) VRS 1–5 (totalbedömning patient och läkare) WOMAC Frekvens och tid till bortfall pga dålig effekt	<u>VAS</u> I1–I3: -30–36%. <u>WOMAC</u> I1: -21% I2: -26% I3: -28% K: -9%. <u>Totalbedömning patient</u> I2 bättre än K. <u>Bortfall pga dålig effekt</u> I1: 26,7% I2: 27,9% I3: 20,3% K: 43,6%. Alla beh signifikant bättre	Ingen signifikant skillnad i frekvens biv mellan grupperna	Högt
VRS 0–4 (allmän hälsa) VAS 0–100 VRS 0–4 (ADL)	8 ingen skillnad, 5 NSAID bättre, 2 NSAID bättre först, 5 ingen av beh bra	Vanliga: GI 5 bortfall pga biv	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
McKenna F 2001 [20] USA	RCT DB 54 centra	Artros knä Kv/Män: 65,3%/ 34,7%	ITT: 0% PP: 25%	I1: Celecoxib 100 mg x 2 i 6 v (201). I2: Diklofenak 50 mg x 3 i 6 v (199). K: Placebo i 6 v (200)
Müller- Fassbender H 1994 [21] Tyskland/Italien	RCT DB ITT 2 centra	Artros knä Kv/Män: 95/104	ITT: 9% PP: 9,5%	I1: Glukosaminsulfat 500 mg x 3 i 4 v (100). I2: Ibuprofen 400 mg x 3 i 4 v (99)
Najm WJ 2004 [22] USA	RCT DB Crossover	Artros knä Kv/Män: 40/17	8%	I1: Celecoxib 100 mg x 2 i 8 v (58). I2: S-adenosylmethionin 600 mg x 2 i 8 v (58). Rescue: Paracetamol
Perpoint B 1994 [23] Frankrike	RCT ITT	Artros Kv/Män: 81/36	ITT: 0% PP: 4,3%	I1: SR ketoprofen 200 mg på morgonen i 2 v (59). I2: SR ketoprofen 200 mg till natten i 2 v (58)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 (smärt-intensitet) WOMAC Totalbedömning patient Totalbedömning läkare Antal och tid till bortfall pga dålig effekt	<u>VAS</u> I1: –51% I2: –54% K: –33%. <u>WOMAC</u> I1: –36% I2: –40% K: –22% ($p < 0,05$). <u>Bortfall pga dålig effekt</u> I1: 9% I2: 2,5% K: 23,5%. I1 och I2 signifikant bättre än K	50% i alla behgrupper hade biv. I1 och I2 gav upphov till ödem, gaser och muskelvärk, och övrigt ingen skillnad mot K. GI biv var signifikant vanligare för I2 Bortfall pga biv var 11% för I2, 7% för vardera I1 och K	Högt
Lequesne (0–34) Antal responders Biverkningar	Båda beh sänkte Lequesne >6 poäng. Ingen skillnad i andel responders mellan I1 (48%) och I2 (52%)	Signifikant fler biv i I1 (35%) än i I2 (6%), framför allt GI	Högt
VAS 0–100 SF-36 WOMAC COOP	Smärtintensiteten VAS, WOMAC:s och COOP:s smärtvariabler lika för I1 och I2 efter 8 v	36 biv i I2, 46 i I1 (ej signifikant). Samma typ av biv: GI, oro, dyspepsi	Medelhögt
VRS 1–3 (smärtlindring) VAS 0–10 (smärtintensitet) Effektduration (tim/min) Tolerabilitet Antal biverkningar	VAS-reduktion ca 50%, lika mellan grupperna. Signifikant längre effektduration i I1 än i I2 ($p < 0,05$)	Signifikant mer i I1 (39%), än i I2 (19%), framför allt GI Bortfall 2 i I1 pga biv	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Pincus T 2004 [24] USA	RCT DB Multicenter ITT	Artros knä/höft Kv/Män: 52–71%/48–29% beroende på grupp	Ingen uppgift	I1: Celecoxib 200 mg/d i 6 v (410). I2: Paracetamol 4 g/d i 6 v (349). K: Placebo i 6 v (289)
Ravaud P 1998 [25] Frankrike	RCT DB ITT	Artros knä Kv/Män: 1 142/763	ITT: 0,5% PP: 22%	I1: SR piroxikam-tablett 20 mg x 1 i 4 v, uppföljning efter 2 v (946). I2: SR piroxikam-tablett 20 mg x 1 i 4 v, uppföljning efter 2 v (959)
Roth SH 1998 [26] USA	RCT DB "Enriched enrollment" ITT	Artros Kv/Män: 30/12	Öppen fas: 13 (22%) pga biverkningar DB fas: 1 (2,4%)	Alla: NSAID I1: NSAID + tramadol 50–100 mg vid behov 1–2 x 4–6, max 8/d i 13 d (21). K: NSAID + placebo i 13 d (21)
Rubin P 1990 [27] USA	RCT DB ITT Multicenter	Artros, fibromyalgi, spänningshuvudvärk, myofasciell smärta Kv/Män: 68%/32%	ITT: 0 <u>PP</u> I1: 56% I2: 69%	I1: Ketorolak-tablett 10 mg x 4 i 1 år (553). I2: Acetylsalicylsyra-tablett 650 mg x 4 i 1 år (270). (74 respektive 71% artros)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
WOMAC MDHAQ SF-36 VAS (smärtintensitet) Patientpreferens	WOMAC, VAS, patientpreferens, SF-36: I1 och I2 signifikant bättre än K, men I1 ej bättre än I2. MDHAQ bättre för alla beh I1 bättre än I2 som var bättre än K. Ingen sammanlagd beräkning av effektens storlek	Totalt 23–29% biv, ingen skillnad mellan grupper	Högt
VAS 0–100 (smärta) Lequesne-index Förbättrad >30%, försämrad <30% svullnad	Efter 2 v: Ingen skillnad mellan grupperna. Efter 4 v: I1 signifikant bättre än I2 beträffande smärta, svullnad och Lequesne. I1 signifikant fler förbättrade beträffande smärta än I2, 52% respektive 29% och Lequesne	14%, framför allt GI	Högt
VRS 0–3 (i vila och i rörelse) Tid till bortfall pga otillräcklig effekt	<u>VRS vila ingen/lätt smärta</u> I: 85% av patienterna K: 40% ($p < 0,05$). <u>VRS rörelse ingen/lätt smärta</u> I: 75% K: 32% ($p < 0,05$)	<u>Öppen fas</u> GI 81%, centrala nervsystemet 62%, hud 43% – illamående, kräkningar, trötthet, huvudvärk, yrsel, muntorrhet <u>DB fas</u> I: Förstoppning 45%, illamående 35%, trötthet 25%, yrsel 20%	Medelhögt
VRS 1–4 (terapeutisk effekt) Biverkningar	48% i I1 hade god/mycket god effekt, 29% i I2. <u>Medelvärde för effekt</u> I1: 2,3 I2: 2,0 ($p < 0,001$)	GI smärta, dyspepsi, illamående, I2 fler biv än I1. Diarré och förstoppning. Mer tidiga avbrott pga biv i I2	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Schnitzer TJ 1999 [28] USA	RCT 20 centra Öppen och DB "Enriched enrollment"	Artros knä Kv/Män: 147/89	37% i öppen fas, varav 19% pga biverkningar av tramadol DB: 4 (2%) för ITT	I1: Tramadol 200 mg/d + naproxen 1 000 mg/d, minskat med 250 mg vararannan vecka i totalt 8 v (117). I2: Placebo + naproxen 1 000 mg/d, minskat med 250 mg vararannan vecka i totalt 8 v (123)
Seidman P 1993 [29] Sverige	RCT DB Crossover ITT	Artros höft Kv/Män: 10/10	2 (10%)	I1: Naproxen-tablett 250 mg x 2 i 7 d (20). I2: Naproxen-tablett 500 mg x 2 i 7 d (20). I3: Naproxen-tablett 750 mg x 2 i 7 d (20). I4: Naproxen-tablett 250 mg x 2 + paracetamol 2 g x 2 i 7 d (20). I5: Naproxen-tablett 500 mg x 2 + paracetamol- tablett 2 g x 2 i 7 d (20)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 MEND Naproxen responders vs non-responders stratifiering i randomiseringen och i analysen	Tillägg av tramadol 200 mg/d minskade naproxenbehovet med 46% (range 0–100%), signifikant skillnad. Signifikant fler kunde sluta med naproxen i I1 vs I2. MEND 221 mg vs 407 mg/d. Non-responders: Ingen skillnad. 58% i I1 slutade helt med naproxen, jämfört med 39% i I2 (signifikant). Non-responders: Ingen skillnad	Illamående 27,3%, yrsel 20,6%, trötthet 15,1%, förstoppning 16,7%, huvudvärk 12,9%, 3 allvarliga biv pga ulcus, buksmärta, vänstersidig svaghet, nervositet Av alla som fick I1 avbröt 22% pga biv, 13% av I2 De som inte svarade på NSAID hade god effekt av tillägg med tramadol. Men man kan inte ersätta, utan kombinationsbeh krävs	Högt
VAS 0–100 (smärtintensitet i vila och rörelse) Höftrörlighet VRS 0–5 (påverkan på livskvalitet)	I4 bättre än I1 ($p < 0,001$). I5 bättre än I2 ($p < 0,001$). I3 lika som I5. Ingen uppgift om storleken på effekten	Gl. Högre dos naproxen gav mer biv	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Serni U 1993 [30] Italien	RCT	Artros (44%) och reumatoid artrit (56%) Kv/Män: 173/52	PP: 12%	I1: Piroxikam-beta-cyklodextrin- tablett 20 mg x 1 i 3 mån (105). I2: Piroxikam-tablett 20 mg x 1 i 3 mån (92)
Silverfield JC 2002 [31] USA	RCT Multicenter DB	Artros knä och höft Kv/Män: 221/87	ITT: 0% PP: 11%, varav 14,2% i I	Alla: NSAID/coxib i stabil dos I: Stabil dos NSAID/coxib + tramadol/paracetamol, à 37,5/325 mg, 1–2 tabletter 4 ggr/d i 10 d (197) K: Stabil dos NSAID/coxib + placebo, 1–2 tabletter 4 ggr/d i 10 d (111)
Stengaard- Pedersen K 2004 [32] Danmark	RCT DB	Artros knä och höft Kv/Män: 473/224	17%	I1: Celecoxib-tablett 200 mg x 1 på morgonen i 12 v (230). I2: Celecoxib-tablett 200 mg på kvällen i 12 v (233). I3: Celecoxib-tablett 100 mg x 2 i 12 v (234)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 (medelsmärta) VAS 0–100 (nattlig smärta) VRS 0–3 (smärta i aktiv och passiv rörelse, palpationssmärta, spontansmärta) GI tolerabilitet Rescuemedicinering	Smärta minskade i alla variabler i båda grupperna, utan gruppskillnad. Intag av paracetamol och steroider minskade, utan gruppskillnad	<u>GI</u> I1: 15 I2: 25 Hud: 1,1–1,9%, totalt 29 i I2, 19 i I1 (p<0,05)	Medelhögt
VRS 0–3 (smärtintensitet) VRS –1–4 (smärtlindring) WOMAC	<u>Smärtintensitet</u> I: Från 2,4 till 1,4 K: Från 2,4 till 1,7 (p<0,001). <u>Smärtlindring</u> I: –2,1 K: –1,7 (p<0,001). WOMAC signifikanta förbättringar i I jämfört med K för smärta (p<0,01), funktion (p<0,05) och total- bedömning (0,01). Ej ledstelhet	I: Yrsel 11,7%, illamående och kräkning 26,4%, trötthet 7,1%, förstoppning 4,6%, klåda 6,1% <u>Avbröt pga biv</u> I: 12,7% K: 5,4%	Högt
VRS 0–10 (smärtlindring) VRS 0–10 (smärta i aktivitet) VRS 0–10 (önskan att fortsätta beh) WOMAC	Ingen skillnad mellan grupperna	Lika vanligt i alla grupper, största anledningen till avbrytande av studiedeltagande (diarré 4,7%, buksmärtor 3,6%, dyspepsi 3,2%, illamående 2,2%)	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Weaver A 1995 [33] USA	RCT DB ITT	Artros knä Kv/Män: 71%/29%	ITT: 0 PP: 19%	I: Nabumeton-tablett 1 g till natten i 6 v (110). K: Placebo till natten i 6 v (109)
Wilder-Smith CH 2001 [34] Sydafrika	RCT Crossover	Artros Kv/Män: 28/59	8 (tid, resor till sjukvård, compliance, uteblev till uppföljning)	I1: SR tramadol 100 mg x 2 upptitrering i 4 v + ordinarie NSAID (28). I2: SR kodein 60 mg x 2 upptitrering i 4 v + ordinarie NSAID (29). K: Ordinarie NSAID i 4 v (30)

beh = behandling; biv = biverkningar; DB = dubbelblind; COOP = Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project; GDI = Geriatric Depression Scale; GI = gastrointestinal; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; MDHAQ = Multidimensional Health Assessment Questionnaire; MEND = Minimum Effective Naproxen Dose; NRS = numerisk skala; PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SR = slow-release; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala; WOMAC = Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
<u>Primär</u> VRS 0–4 (belastnings- smärta, aktivitetssmärta) <u>Sekundär</u> Totalsmärta 0–10, gångtid 50 meter VRS 0–4 (totalbedömning) Morgonstelhet (min)	Ingen skillnad mellan grupperna	Suboptimal dos. Samma biverkningar och frekvens som K	Högt
VRS 0–4 (smärta i vila och rörelse) Sömnkvalitet Biverkning	I1 och I2 bättre jämfört med K, utan skillnad mellan grupper, bättre sömn i båda grupper. Tramadol upptitrerades till 300 mg/d, kodein till 180 mg/d	Förstoppning, illamående, trötthet, yrsel lika mellan grupper. Långsammare tarmfunktion för I2	Högt

Tabell 7.2.2 Övriga smärttillstånd.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Birbara CA 2003 [35] USA	RCT DB ITT PP 46 centra	Ländryggssmärta Kv/Män: 190/124 (efter bortfall)	ITT: 5 (1,6%) PP: 33,5%	I1: Etoricoxib 60 mg x 1 i 12 v (103). I2: Etoricoxib 90 mg x 1 i 12 v (107). K: Placebo i 12 v (109). Rescue: Paracetamol <4 g/d
Bronfort G 1996 [36] USA	RCT ITT	Ländryggssmärta (174 totalt) Kv/Män: 46,6%/ 53,4%	ITT: 0% PP: 24%	I1: SMT (manipulationsbeh) + TSE (träning) i 1 år (71). I2: TSE + naproxen 500 mg x 2 i 1 år (52). I3: SMT + stretching i 1 år (51)
Coats TL 2004 [37] Nordamerika	RCT DB ITT 37 centra	Ländryggssmärta Kv/Män: 166/127	ITT: 2 (1%) PP: 15%	I: Valdecoxib 40 mg x 1 i 4 v (148). K: Placebo x 1 i 4 v (145)
Crowley B 1990 [38] UK	RCT Crossover	Reumatoid artrit Kv/Män: 60/24 (före bortfall)	18 (21,4%)	I1: CR indometacin-tablett 75 mg till natten i 4 v (66). I2: SR diklofenak-tablett 100 mg till natten i 4 v (66)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 (smärtintensitet) RMDQ PGADS MOS SF-12 VRS 0–4 (total- bedömning patient och läkare) Bortfall pga dålig effekt Mängd rescue	I1 och I2 bättre än K beträffande samtliga smärtrelaterade variabler. <u>VAS</u> I1: –10 mm I2: –7 mm	Biv hos 47–58%, ingen skillnad mellan grupper	Högt
VAS 0–10 CES-D (depression) COOP Roland Morris Index	Alla grupper bättre efter 1 år, jämfört med start. Ingen skillnad mellan grupperna. Vid 1 år var de som fortsatt träna bättre än de som slutat träna	I2: Vanliga NSAID-biv i 21%	Medelhögt
VAS 0–100 (smärtintensitet) mBPI-SF RMDQ VRS 0–4 (totalbedöm- ning patient och läkare)	<u>VAS (smärtintensitet)</u> I: –51% K: –46%. <u>≥50% smärtlindring</u> I: 65% K: 54%	Totalt 30% hade biv, fler totalt i I, men ingen enskild biv var mer representerad 3 bortfall i I respektive 1 i K pga biv	Högt
Rescue paracetamol/d Nattsmärta, rörelsesmärta 0–3 Morgonstelhet (minuter) Ritchie-index Patientpreferens Mängd biverkningar	Patienter förbättrades signifikant i I1 och I2, ingen skillnad mellan beh	GI, huvudvärk, trötthet	Medelhögt för effekt Endast PP-analys

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Dahlöf CG 1996 [39] Sverige	RCT Crossover	Spänningshuvudvärk Kv/Män: 27/13	25%	I1: Ketoprofen-tablett 25 mg (40). I2: Ketoprofen-tablett 50 mg (40). I3: Paracetamol-tablett 500 mg (40). I4: Paracetamol-tablett 1 g (40). K: Placebo (40). Alla fick enkeldos minst 72 tim mellan
Emery P 1992 [40] UK	RCT	Reumatoid artrit Kv/Män: 73%/27%	ITT: 8,5%. 34% pga biv	I1: Nabumeton-tablett 2 g/d i 12 v (149). I2: Naproxen-tablett 1 g/d (149). Rescue: Paracetamol i 12 v
Martín-Mola E 1995 [41] Spanien	RCT ITT	Reumatoid artrit Kv/Män: 134/35	ITT: 0% PP: 29,6%	I1: Aceclofenak-tablett 100 mg x 2 i 12 v (87). I2: Ketoprofen-tablett 50 mg x 3 i 12 v (82)
Pavelka K 2003 [42]	RCT DB ITT Multicenter	Reumatoid artrit Kv/Män: 539/183	ITT: 0,3% Totalt: 28,3%	I1: Valdecoxib-tablett 20 mg x 1 i 6 mån (246). I2: Valdecoxib-tablett 40 mg x 1 i 6 mån (237). I3: SR diklofenak-tablett 75 mg x 2 i 6 mån (249)
Reginster JY 1996 [43] Belgien	RCT DB ITT	Reumatoid artrit Kv/Män: 322/101	ITT: 0%	I1: Meloxicam-tablett 7,5 mg x 1 i 3 v (216). I2: Meloxicam-tablett 15 mg x 1 i 3 v (207)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
<p>VAS 0–100, upp till 120 min PID-mått i % Mängd rescue VRS 0–4 (muskelspänning)</p>	<p>Beträffande VAS minskade I2 –32 mm jämfört med K –17 mm, I3 –12 mm, I4 –15 mm (p<0,05)</p>	<p>Efterfrågats och noterats, ingen analys</p>	<p>Högt</p>
<p>VAS 0–100 (smärta) Ritchie-index Morgonstelhet (min) Mängd rescue Greppestyrka VRS 0–3 (totalbedömning)</p>	<p><u>VAS</u> I1: –15 mm I2: –5 mm (p<0,05). Ritchie-index och morgonstelhet minskade, greppestyrka ökade i båda grupper</p>	<p>GI, dyspepsi, huvudvärk, minskning av hemoglobin. 7% bortfall pga GI biv i I1. 15% i I2 (signifikant), totalt 12% pga biv i I1, 18% i I2 (signifikant)</p>	<p>Högt</p>
<p>Ritchie-index VAS 0–100 (smärta) Morgonstelhet, greppestyrka, morgonsmärta, rörelsesmärta, nattsmärta (alla 0–4)</p>	<p>Ritchie-index minskade i båda grupperna, VAS minskade från 68 till 48 i båda, alla smärtvariabler, minskade i båda grupper, ingen skillnad mellan beh</p>	<p>GI, I1<I2</p>	<p>Medelhögt</p>
<p>VAS 0–100 Bortfall pga dålig effekt Antal ulcus efter 6 mån</p>	<p>Alla grupper sänkte VAS 12–13/100, signifikant mot start. 9% bortfall pga dålig effekt i I1 respektive I2, 10% i I3. 21 respektive 26% ulcus i I1 och I2, 48% i I3, signifikant</p>	<p>67, 65 respektive 73% hade någon biv i I1, I2, respektive I3. Ingen skillnad mellan grupperna. 40% GI i I1, I2, 49% i I3</p>	<p>Högt</p>
<p>Ritchie-index VAS 0–10 (morgonsmärta) VAS 0–10 (nattsmärta) Morgonstelhet Greppestyrka Global efficacy</p>	<p>VAS och Ritchie-index signifikant bättre jämfört med start i båda beh. VAS-reduktion med ca 30%. I2 bättre morgonstelhet, greppestyrka, i övrigt ingen skillnad mellan beh</p>	<p>27% biv i I1, 31% i I2. Ingen skillnad mellan beh</p>	<p>Högt</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2.2 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Russell IJ 1991 [44] USA	RCT	Fibromyalgi Kv/Män: 69/9	19%	<i>DB fas (efter bortfall)</i> I1: Ibuprofen-tablett 600 mg x 4 + alprazolam (Xanor) 0,5–3 mg/d i 4 v (15). I2: Ibuprofen-tablett 600 mg x 4 i 4 v (17). I3: Alprazolam-tablett 0,5–3 mg/d i 4 v (17). K: Placebo i 4 v (14) <i>Öppen uppföljning</i> Ibuprofen-tablett 600 mg x 4 + alprazolam 0,5–3 mg i 8 v
Sheather- Reid RB 1998 [45] Australien	RCT n-of-1	Långvarigt smärtsyndrom Kv/Män: 3/2		I1: Ibuprofen 800 mg/d i 2 + 2 v (5). I2: Kodein 120 mg/d i 2+2 v (5). K: Placebo i 2 + 2 v (5)

beh = behandling; biv = biverkningar; DB = dubbelblind; CES-D = Community Epidemiologic Scale – Depression;
COOP = Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project; CR = controlled-release;
GI = gastrointestinal; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp;
mBPI-SF = modified short form BPI; MOS SF-12 = Patient Health Survey; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
PGADS = Patient Global Assessment of Disease Status; PP = per protokolls-analys;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; Ritche-index = mäter funktion hos patienter med artros;
RMDQ = Roland Morris Disability Questionnaire; TPI = Tender Point Index; VAS = visuell analogskala;
VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–10 (smärtintensitet) PPT i ömma punkter TPI Psykologiska tester med Health Assessment Questionnaire	<u>DB fas</u> VAS: I1 -1,6 skalsteg, I2 -0,9 skalsteg ($p < 0,05$) PPT: Ingen skillnad TPI: I1 -7,0, K: -4,4 ($p < 0,05$) <u>Öppen fas</u> Liten men signifikant förbättring jämfört med start	6 bröt pga biv, 4 av dessa i K	Medelhögt
VAS 0–10 VRS 0–4 (förändring av smärta) Vaken (tid/dag) Sömn (tid/dag) Biverkningar Patientpreferens	Ingen beh hade någon effekt på någon patient	Illamående, trötthet, förstoppning, kräkningar, diarré, huvudvärk. Ingen skillnad i frekvens mellan aktiv beh och placebo	Högt på individnivå, lågt på gruppnivå

Tabell 7.2.3 Topikala beredningar.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Roth SH 2004 [47] USA	RCT DB ITT Multicenter	Artros knä Kv/Män: 221/105	ITT: 4	I: Diklofenak-lösning 1,5% 4 ggr/d i 12 v (164). K: Placebo 4 ggr/d i 12 v (162). Rescue: Paracetamol
Trnavsky K 2004 [48] Tjeckien	RCT ITT	Artros knä Kv/Män: 39/11	0	I: Ibuprofen-kräm 200 mg 3 ggr/d i 7 d (25). K: Placebo (25)
van Haselen RA 2000 [49] UK	RCT	Gon-artros Kv/Män: 136/48	12	I1: Piroxikam-gel 0,5%, 1 g x 3 i 4 v (92). I2: Murgröneextrakt-gel 1 g x 3 i 4 v (92). Rescue: Paracetamol 3 g/d

biv = biverkningar; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; PP = per protokolls-analys;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; Ritchie-index = mäter funktion hos patienter med artros;
VAS = visuell analogskala; WOMAC = Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
WOMAC Totalbedömning 0–4 Biverkningar	Behcompliance var 90–91%. WOMAC minskade med 46% i I, 33% i K, signifikant. Smärta i vila och vid gång, funktion, totalbedömning, minskade signifikant i I jämfört med K, både i ITT- och PP-analys	Lätta hudbiv i 41,5%: torr hud och reversibla utslag, mer i I. Ej ökade GI biv i I eller K	Medelhögt
Andel responders med ≥ 18 sänkning av smärt-VAS (0–100) eller $\geq 23\%$ reduktion jämfört med start. Lequesne-index VAS 0–100 (smärta) Totalbedömning	Signifikant fler responders i I (84%) jämfört med K (40%)	Inga	Högt
VAS 0–100 (vid gång) Ritchie-index Mängd rescue	I1: VAS-reduktion $16,5 \pm 24,6$. I2: VAS-reduktion $8,1 \pm 25,7$. Ingen relevant skillnad mellan grupper. 63% av I1 och 61% av I2 tog paracetamol, utan skillnad i totalmängd mellan grupper	<u>Lokala biv</u> I1: 12 I2: 16. Paracetamol-användningen lika	Medelhög Stor förbrukning paracetamol. Ingen placebo-kontroll

Tabell 7.2.4 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patient- population	Intervention
Schaefer M 2005 [51] USA	CEA/ CUA (modell)	Högriskpatienter med långvarig artrit	NSAID Celecoxib Rofecoxib
Spiegel BM 2003 [50] USA	CUA (modell)	Långvarig artrossmärta	Naproxen jämfört med coxiber

CEA = kostnads-effektanalys; CHF = Congestive Heart Failure; CSUGIE = Clinically Significant Upper Gastrointestinal Events;
CUA = kostnads-nyttoanalys; ICUR = inkrementell kostnadsnyttokvot; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel;
QALY = Quality of Adjusted Life Years

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
CSUGIE CHF Hjärtinfarkt QALY	Direkta (VA)	Celecoxib mer kostnads- effektiv än refecoxib ICUR jämfört med NSAID <\$50 000	Acceptabel kvalitet
QALY	Direkta	ICUR = \$275 809 per QALY (\$55 803 för patienter som haft magblödning)	Acceptabel kvalitet

Tabell 7.2.5 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Adelowo OO, 1998 [52]	Ej förklarat bortfall. Alla hade inte smärta vid start
Bensen WG, 1999 [53]	Endast abstrakt
Heikkilä H, 2000 [46]	Öppen studie, få patienter
Lemmel EM, 1997 [55]	Oklart redovisat. Smärta sekundär variabel
Lewis B, 1994 [54]	Underpower, högt placebosvar
Quijada-Carrera J, 1996 [56]	Underpower
Waikakul S, 1996 [57]	Ingen placebo
Waikakul S, 1997 [58]	Ingen placebo

Referenser

1. Ardia A, Franchini S, Baggio A, Cornelli U. Comparative studies with tolfenamic acid in rheumatic disorders. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:66-71.
2. Baumgartner H, Schwarz HA, Blum W, Bruhin A, Gallachi G, Goldinger G, et al. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations. *Curr Med Res Opin* 1996;13:435-44.
3. Berry H, Bird HA, Black C, Blake DR, Freeman AM, Golding DN, et al. A double blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:238-42.
4. Bianchi M, Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003;63 Suppl 1:37-46.
5. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028-34.
6. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
7. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:946-51.
8. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6.
9. Ersmark H, Tjornstrand B, Gudmundsson G, Düppe H, Fagerlund M, Jacobsson B, et al. Piroxicam and indometacin suppositories for painful coxarthrosis. *Clin Rheumatol* 1992;11:37-40.
10. Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3102-11.
11. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther* 2004;11:85-94.
12. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:39-43.

13. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29:467-79.
14. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K, Macciocchi A, Moresino C, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001;55:510-4.
15. Le Loët X, Dreiser RL, Le Gros V, Febvre N. Therapeutic equivalence of diclofenac sustained-released 75 mg tablets and diclofenac enteric-coated 50 mg tablets in the treatment of painful osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 1997;51:389-93.
16. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18:49-58.
17. Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998;27:32-7.
18. Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:290-6.
19. March L, Irwig L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-5; discussion 1045-6.
20. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-8.
21. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:61-9.
22. Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW. S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:6.
23. Perpoint B, Mismetti P, Simitsidis S, Hocquart J, Rambaud C, Buchmuller A, et al. Dosing time optimizes sustained-release ketoprofen treatment of osteoarthritis. *Chronobiol Int* 1994;11:119-25.
24. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931-9.
25. Ravaud P, Auleley GR, Ayral X, Marre JP, Amor B. Piroxicam therapy: a double blind, randomized, multicenter study comparing 2 versus 4 week treatment in patients with painful knee osteoarthritis with effusion. *J Rheumatol* 1998;25:2425-31.

26. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
27. Rubin P, Yee JP, Ruoff G. Comparison of long-term safety of ketorolac tromethamine and aspirin in the treatment of chronic pain. *Pharmacotherapy* 1990;10(6):106S-110S.
28. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1370-7.
29. Seideman P, Samuelson P, Neander G. Naproxen and paracetamol compared with naproxen only in coxarthrosis. Increased effect of the combination in 18 patients. *Acta Orthop Scand* 1993;64:285-8.
30. Serni U. Rheumatic diseases – clinical experience with piroxicam-beta-cyclodextrin. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1993; 12:47-54.
31. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97.
32. Stengaard-Pedersen K, Ekesbo R, Karvonen AL, Lyster M. Celecoxib 200 mg q.d. is efficacious in the management of osteoarthritis of the knee or hip regardless of the time of dosing. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:592-5.
33. Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon FG, Lee D, Makarowski W, et al. Comparison of the efficacy and safety of oxaprozin and nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Ther* 1995;17:735-45.
34. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91:23-31.
35. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4: 307-15.
36. Bronfort G, Goldsmith CH, Nelson CF, Boline PD, Anderson AV. Trunk exercise combined with spinal manipulative or NSAID therapy for chronic low back pain: a randomized, observer-blinded clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1996;19:570-82.
37. Coats TL, Borenstein DG, Nangia NK, Brown MT. Effects of valdecoxib in the treatment of chronic low back pain: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2004;26:1249-60.
38. Crowley B, Hamill JJ, Lyndon S, McKellican JF, Williams P, Miller AJ. Controlled-release indomethacin and sustained-release diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 1990;12:143-50.
39. Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment

- of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996;16:117-23.
40. Emery P, Clarke A, Williams P, Kill D, Cree F, Redhead R, et al. Nabumetone compared with naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a multicenter, double blind, randomized, parallel group trial in hospital outpatients. *J Rheumatol* 1992;19 Suppl 36:41-7.
41. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15:111-6.
42. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1207-15.
43. Reginster JY, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, three-week study to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:17-21.
44. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34:552-60.
45. Sheather-Reid RB, Cohen M. Efficacy of analgesics in chronic pain: a series of N-of-1 studies. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:244-52.
46. Heikkilä H, Johansson M, Wenngren BI. Effects of acupuncture, cervical manipulation and NSAID therapy on dizziness and impaired head repositioning of suspected cervical origin: a pilot study. *Man Ther* 2000;5:151-7.
47. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2017-23.
48. Trnavsky K, Fischer M, Vogtle-Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:565-72.
49. van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:714-9.
50. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IM. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Intern Med* 2003;138:795-806.
51. Schaefer M, DeLattre M, Gao X, Stephens J, Botteman M, Morreale A. Assessing the cost-effectiveness of COX-2 specific inhibitors for arthritis in the Veterans Health Administration. *Curr Med Res Opin* 2005;21:47-60.
52. Adelowo OO, Chukwuani CM, Grange JJ, Ojeasebhulo EE, Onabowale BO. Comparative double blind study of the efficacy and safety of tenoxicam vs. piroxicam in osteoarthritis of knee and hip joints. *West Afr J Med* 1998;17:194-8.
53. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib,

- a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-105.
54. Lewis B, Lewis D, Cumming G. The comparative analgesic efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and a non-steroidal anti-inflammatory drug for painful osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:455-60.
55. Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, Platt P, Nissilä M, Sahlberg D, et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:282-90.
56. Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castaño A, Povedano-Gómez J, Fernández-Rodríguez A, Hernánz-Mediano W, Gutierrez-Rubio A, et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 1996;65:221-5.
57. Waikakul S, Danputipong P, Soparat K. Topical analgesics, indomethacin plaster and diclofenac emulgel for low back pain: a parallel study. *J Med Assoc Thai* 1996;79:486-90.
58. Waikakul S, Penkitti P, Soparat K, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. *J Med Assoc Thai* 1997;80:593-7.

7.3 Antidepressiva läkemedel

Tabell 7.3.1 Metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier.

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
Anderberg UM 2000 [1]	RCT Dubbelblind 4 månader ITT	Fibromyalgi 40 patienter Kv: 100% Bortfall: 12% Ålder: 27–41 år	I: Citalopram 20–40 mg. K: Placebo
Arnold LM 2000 [2]	Metaanalys "Paperchase"-sökning 9 studier inkl av 21	Fibromyalgi	I: Tricykliska läkemedel. K: Placebo
Arnold LM 2004 [3]	RCT Multicenter Behandling 12 veckor	Fibromyalgi 207 patienter Kv/Män: 89%/11% Bortfall: 40% Egentlig depression 38% Depression svårighet (Beck Depression Inventory)	I: Duloxetine. K: Placebo

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS FIQ MADRS (depression) Biverkningar Totalbedömning av förbättring	<u>VAS</u> I signifikant bättre endast efter 2 mån (I: VAS -1,2 skalsteg, K: VAS -0,6 skalsteg). <u>FIQ</u> I signifikant lättare att laga mat och dammsuga än K efter 4 mån. <u>MADRS</u> Signifikant bättre efter 4 mån. <u>Biverkningar</u> Mer för I. <u>Totalbedömning</u> Ingen skillnad	Medelhögt Oklart hur total- bedömning mäts. Ej crossover
<u>Effektstorlek (ES)</u> Totalbedömning patient Totalbedömning läkare Intensitet, smärta Trötthet Sömn Ömhet Stelhet	<u>ES (SEM)</u> Totalbedömning patient: 0,506 (0,097). Totalbedömning läkare: 0,636 (0,091). Intensitet, smärta: 0,565 (0,084). Trötthet: 0,521 (0,092). Sömn: 0,690 (0,088). Ömhet: 0,358 (0,084). Stelhet: 0,301 (0,109)	Medelhögt
FIQ CGI PGI BPI SF-36 QLDS SDS Biverkningar Sömnproblem Muntorrhet Förstopning	FIQ: I signifikant bättre efter 12 v (FIQ total score: I: -13 skalsteg, K: -8 skalsteg. FIQ pain score: I: -1,98 skalsteg, K: -1,35 skalsteg). I bättre än K beträffande CGI, PGI, BPI, SF-36, QLDS och SDS Biverkningar: I: 90%, K: 75%. Sömnproblem, muntorrhet, och förstoppning mer i I än K	Högt Gäller kvinnor. Förbättringar oavsett förekomst av depression och depressionens svårighetsgrad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
Bendtsen L 1996 [4]	RCT Behandling 8 veckor Wash-out 2 veckor Crossover	Långvarig spännings- huvudvärk 40 patienter Kv/Män: 62%/38% Bortfall: 15% Ålder: 18–65 år	I1: Amitriptylin 50 mg. I2: Citalopram 20 mg. K: Placebo
Bendtsen L 2000 [5]	RCT Crossover Behandling 8 veckor Wash-out 2 veckor	Långvarig spänningshuvudvärk 40 patienter Kv/Män: 64%/36% Bortfall: 18% Ålder: 31–50 år	I1: Amitriptylin 75 mg. I2: Citalopram 20 mg. K: Placebo
Bendtsen L 2004 [6]	RCT Dubbelblind Behandling 8 veckor Wash-out 2 veckor	Långvarig spänningshuvudvärk 24 patienter Kv/Män: 50%/50% Bortfall: 8% Ålder: 18–65 år	I: Mirtazapin 15–30 mg/d. K: Placebo
Biesbroeck R 1995 [7]	RCT	Diabetesneuropati 235 patienter Kv/Män: 44%/56% Ålder: 21–85 år	I1: Amitriptylin 125 mg + placebokräm. I2: Capsaicin + placebo
Cardenas DD 2002 [8]	RCT Behandling 6 v Uppföljning 4 mån ITT	Ryggmärgsskada 84 patienter Kv/Män: 24%/76% Bortfall: 13% Ålder: 21–64 år	I: Amitriptylin 10–125 mg. K: Placebo (benstropin)

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Duration huvudvärk Frekvens Intensitet Intag av läkemedel Biverkningar	<u>Duration huvudvärk</u> I1 minskade från 220 tim/4 v till 151 tim, I2 minskade till 182 tim, K minskade till 184 tim. <u>Frekvens</u> I1 minskade från 24,7 d/4 v till 18,6 d, I2 minskade till 21,5 d, K minskade till 21,7 d. I1 signifikant minskning jämfört med I2 och K. <u>Intensitet</u> Ingen skillnad. <u>Intag av läkemedel</u> I1 bättre än I2 och K. <u>Biverkningar</u> I1 (muntorrhet och dåsighet) mer än I2 och K. Ingen skillnad mellan I2 och K	Högt Kontrollerat för depression och kön (inga skillnader)
VAS (intensitet) Muskelömhät Smärtröskel (tryck och elektrisk) Biverkningar	VAS (intensitet): I1 signifikant bättre än K (VAS 10 respektive 16). I1 bättre än K beträffande muskelömhät. Inga skillnader i smärtröskel. Oklart beträffande biverkningar	Medelhögt
AUC Frekvens Duration Intensitet Biverkningar	I bättre än K beträffande AUC, frekvens, duration och intensitet. Ingen skillnad beträffande biverkningar	Medelhögt
VAS (intensitet) VAS (förändring aktivitet, sömn) Biverkningar	Båda grupperna signifikant bättre än baseline beträffande VAS (intensitet) och VAS (förändring aktivitet, sömn). Inga skillnader mellan grupperna. Mer biverkningar för I1	Medelhögt Inget bortfall. Ej crossover
Smärta (intensitet) Handikapp, funktion Livskvalitet Depression Intensitet Attacker NHP (livskvalitet) Biverkningar	Ingen skillnad beträffande smärta (intensitet), handikapp, funktion och NHP (livskvalitet) och intensitet. K bättre än I beträffande livskvalitet. Attacker: mindre antal. Mer biverkningar för I	Medelhögt I: 18% använde fortfarande efter 4 mån (motsvarande i K: 5%)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
Dickens C 2000 [9]	RCT ITT Behandling 8 v	Ländryggssmärta ITT=92 76 patienter Kv/Män: 45%/55% Bortfall: 40% Ålder: 18–65 år	I: Paroxetin 20 mg. K: Placebo
Fogelholm R 1985 [10]	RCT Crossover Behandling 6 v Wash-out 2 v	Långvarig spänningshuvudvärk 34 patienter Kv/Män: 100%/0% Bortfall: 12% Ålder: 16–52 år	I: Maprotilin 75 mg. K: Placebo
Forssell H 2004 [11]	RCT Crossover	Atypisk ansiktssmärta 18 patienter Kv/Män: 67%/33% Bortfall: 40% Ålder: 38–66 år	I: Venlafaxin 75 mg. K: Placebo
Gomez-Perez FJ 1996 [12]	RCT Dubbelblind Crossover	Diabetesneuropati 16 patienter Kv/Män: 30%/70% Bortfall: 12% Medelålder i I1: 43 år Medelålder i I2: 52 år	I1: Nortriptylin 20 mg + flufenazin 1 mg. I2: Karbamazepin 400 mg. K: Placebo
Graff-Radford SB 2000 [13]	RCT Dubbelblind Behandling 8 v	Postherpetisk neuralgi 53 patienter Kv/Män: 45%/55% Bortfall: 8% Medelålder: 73 år	I1: Amitriptylin 200 mg. I2: Amitriptylin 200 mg + flufenazin 3 mg. I3: Flufenazin 3 mg. K: Placebo (glykopyreron)
Göbel H 1994 [14]	RCT Behandling 6 v	Långvarig spänningshuvudvärk 53 patienter Kv/Män: 70%/30% Bortfall: 8% Ålder: 18–75 år	I: Amitriptylin 75 mg. K: Placebo

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta Handikapp Sjukdomsbeteende Depression Läkemedel	Ingen skillnad beträffande smärta, handikapp, sjukdomsbeteende och depression. Mindre läkemedel för I	Medelhögt Powerberäkning. Grad av upplevt handikapp och sjukdomsbeteende förklarade samband mellan depression och smärta
VAS (smärtintensitet) VRS (smärtintensitet) Antal dagar fria från huvudvärk Antal dagar med extra läkemedel Totalbedömning patient Biverkningar	Smärtintensitet: I signifikant bättre än K (ca 50% lägre intensitet). Antal dagar fria från huvudvärk: I signifikant bättre än K (ca 30% fler dagar). Antal dagar med extra läkemedel: I bättre än K. Totalbedömning patient: I bättre än K (18 patienter positiva till I). Biverkningar: 70% i I och 23% i K	Medelhögt Bra design. Kontrollerat för depression. Få patienter. Inga mått psykosocial funktionsnivå
Smärtintensitet Smärtlindring Extra läkemedel Ångest Depression Biverkningar	Ingen skillnad beträffande smärtintensitet, ångest och depression. Smärtlindring: I bättre än K (VRS: I: -0,9 skalsteg, K: -0,3 skalsteg). Extra läkemedel: K mer än I (ej angivet hur mycket). Mer biverkningar i I än K (muntorrhet, svettning), generellt hög förekomst av biverkningar i båda grupperna	Medelhögt för måttlig effekt
VAS Smärta Parestesier	VAS: Ingen skillnad I1 jämfört med I2. Smärta: Ingen skillnad I1 jämfört med I2. Mindre parestesier i I1 och I2 än K	Medelhögt Få patienter. Ingen skillnad biverkningar. Ingen uppföljning
VAS (intensitet) MPQ Biverkningar	VAS (intensitet): I1 och I2 bättre än I3 och K (I1: VAS från 56 mm till 27, I2: från 48 mm till 35, I3: från 65 mm till 54, K: från 54 mm till 41). MPQ: Inga signifikanta skillnader mellan grupperna. I1 och I2 mer biverkningar. Effekten av amitriptylin förbättrades inte med tillägg av flufenazin	Medelhögt
Duration huvudvärk Biverkningar (muntorrhet, trötthet)	Duration huvudvärk: I bättre än K (I: 3 tim kortare duration/d, K: ingen skillnad). I mer än K beträffande biverkningar (muntorrhet, trötthet)	Medelhögt Ingen uppföljning. Litet antal patienter. Ej crossover

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
Hannonen P 1998 [15]	RCT 12 veckor beh parallell	Fibromyalgi 130 patienter Kv/Män: 100%/0% Bortfall: 29% Ålder: 18–65 år	I1: Amitriptylin 25–37,5 mg. I2: Moklobemid 450–600 mg. K: Placebo
Heymann RE 2001 [16]	RCT Behandling 8 v	Fibromyalgi 118 patienter Kv/Män: 100%/0% Bortfall: 10% Medelålder: 50,5 år	I1: Amitriptylin 25 mg. I2: Nortriptylin 25 mg. K: Placebo
Holroyd KA 2001 [17]	RCT	Långvarig spänningshuvudvärk 203 patienter Kv/Män: 76%/24% Bortfall: 30% Medelålder: 37 år	I1: Amitriptylin 75 mg. I2: Amitriptylin 75 mg + beh stress (avslappning eller kognitivt inriktad). I3: Placebo + beh stress. K: Placebo

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Andelen responders Läkarens bedömning kliniskt av förändring Intensitet smärta Sömn Egen bedömning av allmän hälsa Trötthet Livskvalitet Ömma punkter Klinisk bedömning av svårighetsgrad av fibromyalgin Biverkningar	Andelen responders: I1 bättre än K (responders: I1: 74%, I2: 54%, K: 49%). Läkarens bedömning kliniskt av förändring: I1 bättre än I2 och K. Ingen skillnad beträffande intensitet smärta (både I1 och I2 bättre). Sömn: I1 bättre än I2 och K. I1 bättre än I2 och K beträffande egen bedömning av allmän hälsa och klinisk bedömning av svårighetsgrad av fibromyalgin. Ingen skillnad beträffande ömma punkter och klinisk bedömning av svårighetsgrad av fibromyalgin. Biverkningar: Ingen skillnad (I1: 77%, I2: 74%, K: 80%, minst en biverkan)	Medelhögt
Antal ömma punkter FIQ Totalbedömning Biverkningar	Ingen skillnad beträffande antal ömma punkter, FIQ och biverkningar. I1 bättre än K beträffande totalbedömning	Medelhögt Alla förbättrades. Stor placeboeffekt. Ej crossover
Huvudvärksindex Frekvens huvudvärk dagar/mån Läkemedel Social funktion Biverkningar	I2 signifikant bättre än I1, I3, K ($\geq 50\%$ minskning i huvudvärksindex; I1: 38%, I2: 64%, I3: 35%, K: 29%). Ingen skillnad beträffande frekvens huvudvärk. I1, I2 och I3 bättre än K beträffande läkemedel och social funktion. Biverkningar: 80% (amitriptylin), 30% (placebo)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
McQuay HJ 1997 [18]	Metaanalys 17 RCT Medline 1966–1994 Oxford Pain Relief Database 1950–1992	Diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi, ansiktssmärta, central smärta	I: Antidepressiva läkemedel (nortriptylin, imipramin, desipramin, fluoxetine, klomipramin, amitriptylin, dothiepin, phenelzin, mianserin, maprotilin, paroxetin, citalopram). K: Placebo
Morello CM 1999 [19]	Randomiserad Crossover Behandling 6 v Wash-out 1 v	Diabetesneuropati 28 patienter Kv/Män: 4%/96% Bortfall: 22%	I: Gabapentin 900–1 800 mg. I2: Amitriptylin 25–75 mg
O'Malley PG 2000 [20]	Metaanalys Medline 1966–1999 Psychlit 1974–1998 Embase 1974–1998 Cochrane Library RCT, placebo Kvalitet (Jadad) Meta-regression NNT Process för inkl/exkl 13 RCT	Fibromyalgi 10 RCT	Amitriptylin 5–50 mg (8). Klomipramin IU (1). Moklobemid IU (1). Fluoxetin 20 mg (2). Citalopram 20 mg (1). S-adenosylmetionin (2) 200–800 mg
Rani PU 1996 [21]	RCT Behandling 4 v	Blandad: Reumatoid artrit, artros, ländryggssmärta, fibromyalgi 59 patienter Kv/Män: 63%/37% Medelålder: 40,3 år	I1: Amitriptylin 25 mg. I2: Fluoxetin 20 mg. K: Placebo

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta Lätta biverkningar Svåra biverkningar	<u>Smärta</u> <i>Diabetesneuropati</i> OR: 3,6 (2,5–5,2) NNT: 3 (2,4–4). <i>Postherpetisk neuralgi</i> OR: 6,8 (3,5–14,3) NNT: 2,3 (1,7–3,3). <i>Ansiktssmärta</i> OR: 4,1 (2,3–7,5) NNT: 2,8 (2–4,7). <i>Central smärta (1 studie)</i> NNT: 1,7 (1,1–3)	Högt
	Lätta biverkningar registrerades i 11 av 21 behandlingsarmar, svårare biverkningar i 19 av 21 behandlingsarmar	
Global bedömning av smärtlindring Biverkningar	Smärtlindring: Båda signifikant bättre än basnivån Ingen skillnad mellan dem. Ingen skillnad beträffande biverkningar	Medelhögt Dock ingen placebo. Litet antal patienter
<u>Effektstorlek (ES)</u> Intensitet, smärta Välmående Sömn Trötthet Triggerpunkter	<u>ES (SEM)</u> Intensitet, smärta: 0,52 (0,21–0,81). Välmående: 0,49 (0,18–0,80). Sömn: 0,49 (0,3–0,69). Trötthet: 0,39 (0,11–0,66). Triggerpunkter: 0,17 (–0,07–0,42), NNT 4 (2,9–6,3)	Medelhögt Endast fem studier, kontroll för depression. Fler preparat bör studeras. Antidepressiva har en måttlig effekt
VAS (intensitet) Totalbedömning patient, läkare Läkemedel Biverkningar	VAS (intensitet): I2 signifikant bättre än I1 och K. I1 signifikant bättre än K (VAS: I1: –53 mm, I2: –63 mm, K: –47 mm). Totalbedömning: Bäst för I2, oklar signifikans. Läkemedel: Redovisas ej Biverkningar: Mer för I1, oklar signifikans	Medelhögt Ej crossover

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
Singh NN 2002 [22]	RCT Behandling 4 v Uppföljning 4 v	Långvarig spännings- huvudvärk 60 patienter Oklar könsfördelning Bortfall: 17% Oklar åldersfördelning	I: Sertralin 100 mg. K: Placebo
Staiger TO 2003 [23]	Systematisk översikt Medline, PsycInfo, Cochrane Library 7 av 22 studier inkl Metodisk inkl av studier oberoende bedömare	Långvarig ländryggssmärta	I1: Nortriptylin 25–100 mg, imipramin 75–150 mg, trazodon 50–600 mg, amitriptylin 50–150 mg. I2: Maprotilin 50–150 mg. I3: Paroexetin 20 mg. K: Placebo
Vrethem M 1997 [24]	RCT Dubbelblind Crossover Behandling 4 v Wash-out 1 v	Polyneuropati Diabetes jfr icke-diabetes (blandad) 37 patienter Kv/Män: 54%/46% Bortfall: 14% Ålder: 45–83 år	I1: Amitriptylin 75 mg. I2: Maprotilin 75 mg. K: Placebo

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Huvudvärksindex (svårighetsgrad, duration och frekvens) Procent reduktion av frekvens Intag av läkemedel Biverkningar	Ingen skillnad beträffande huvudvärksindex och reduktion av frekvens. Mindre läkemedel i I. Biverkningar hos 24,4% totalt	Medelhögt för att intag av läkemedel minskar. Bra med uppföljningen. Ingen signifikant skillnad av smärta men resultaten var bättre i I, möjligen dålig power. Kontrollerat för depression och ångest. Ingen psykosocial bedömning
Intensitet smärta Funktion	Intensitet smärta: Måttlig effekt av I1 och I2. Ingen skillnad för I3. Funktion: Ej möjligt att bedöma	Medelhögt
Smärtlindring, 10-gradig rehabskala Intensitet CPRS (depression) Biverkningar	<u>Smärtlindring</u> I1 bättre än K ($p < 0,0001$), I2 bättre än K ($p < 0,05$), I1 bättre än I2 ($p < 0,05$) (I1: 63%, I2: 50%, K: 22% av patienterna, $\geq 20\%$ smärtlindring). <u>Intensitet</u> Diabetes värre än icke-diabetes vid start. <u>CPRS</u> Inget samband med smärtan. <u>Biverkningar</u> 3 avbröt i I1 och 2 i I2	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.3.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patient- population	Intervention
Watson CP 1998 [25]	RCT Dubbelblind Crossover Behandling 5 v Wash-out 2 v Uppföljning 2 år	Posttherpetisk neuralgi 33 patienter Kön: IU Bortfall: 6% Ålder: IU	I1: Nortriptylin 10 mg-? I2: Amitriptylin 10 mg-? Vid start >65 år 10 mg, <65 år 20 mg. Ökning var 3–5 dag med 10 mg om hanterbara biverkningar och samma smärta

AUC = Area Under the Headache Curve (duration x intensitet); BPI = Brief Pain Inventory;
 CGI = Clinical Global Impression of Severity; CPRS = Comprehensive Psychopathological Rating Scale;
 ES (SEM) = effektstorlek (Standard Error of the Mean); FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire;
 ITT = intention-to-treat; IU = ingen uppgift; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale;
 MPQ = McGill Pain Questionnaire; NHP = Nottingham Health Profile; NNT = Number Needed to Treat;
 OR = oddskvot; PGI = Patient Global Impression of Improvement; QLDS = Quality of Life in Depression Scale;
 RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SDS = Sheehan Disability Scale;
 SSRI = selektiva återupptagshämmare av serotonin; SSTAI = Spielberger State/Trait Anxiety Inventory;
 VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS (intensitet) VAS % förändring Depression Sömn Funktionsinskränkning Biverkningar	Ingen skillnad mellan grupperna för något utfallsmått. Fler biverkningar för I1 än I2 (oklar signifikans). 2 patienter i I1 effekt efter 2 år	Medelhögt

Tabell 7.3.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Cox ID, 1998 [26]	Få patienter. Bristfällig beskrivning av resultat
Fishbain DA, 1998 [27]	Svårt att validera diagnosen somatofornt smärtsyndrom
Schreiber S, 2001 [28]	Ingen placebo

Referenser

1. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000;4:27-35.
2. Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41:104-13.
3. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.
4. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:285-90.
5. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000;20:603-10.
6. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.
7. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995;12:111-20.
8. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:365-73.
9. Dickens C, Jayson M, Sutton C, Creed F. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000;41:490-9.
10. Fogelholm R, Murros K. Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind cross-over study. *Headache* 1985;25:273-5.
11. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain* 2004;18:131-7.
12. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, et al. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996;27:525-9.
13. Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000;16:188-92.
14. Göbel H, Hamouz V, Hansen C, Heining K, Hirsch S, Lindner V, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. *Pain* 1994;59:241-9.
15. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Rojonen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females

- without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 1998;37:1279-86.
16. 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. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:697-702.
17. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285:2208-15.
18. McQuay HJ, Moore AR, Eccleston C, Morley S, de C Williams AC. Antidepressants in neuropathic pain. *Health Technol Assess* 1997;1:75-84.
19. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
20. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000;15:659-66.
21. Rani PU, Naidu MU, Prasad VB, Rao TR, Shobha JC. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg* 1996;83:371-5.
22. Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. *J Assoc Physicians India* 2002;50:873-8.
23. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003;28:2540-5.
24. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313-23.
25. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.
26. Cox ID, Hann CM, Kaski JC. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1998;19:250-4.
27. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. *Psychosom Med* 1998;60:503-9.
28. Schreiber S, Vinokur S, Shavelzon V, Pick CG, Zahavi E, Shir Y. A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001;38:88-94.

7.4 Opioider

Tabell 7.4.1 Muskuloskeletal och annan ospecificerad smärta.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Allan L 2001 [1]	RCT Crossover Multicenter	Morfinbeh, benign smärta Kv/Män: 120/136	60 (23,4%)	I1: Fentanyl-plåster 57,3 (0–325) mg/tim i 4 v (250). I2: SR morfin 133 (0–800) mg/d i 4 v (238)
Hale ME 1999 [2] USA	RCT Crossover ITT	Ländryggssmärta Kv/Män: 24/23	10 i titrerings- fasen (2 pga otillräcklig smärtlindring, 8 pga biverkningar) 3 (6,4%) i DB fas pga biv	<u>Öppen fas</u> Opioid-responders till ≤80 mg oxykodon/dag (enriched enrollment) (57) <u>DB fas</u> I1: CR oxykodon x 2 i 4–7 d (47). I2: Kortverkande (IR) oxykodon x 4 i 4–7 d (47)
Haythornth- waite JA 1998 [3] USA	CCT	Långvarig icke-malign smärta utan närmare specifikation med otillfredsställande beh Kv/Män: 19/10	0	I: SR morfin-dos ökat till 50% smärtlindring, i 5,8 (±3,9) mån eller metadon- tablett upptitrerat till 50% smärtlindring, i 3,0 (±3,4) mån (19). K: Oförändrad beh i övrigt i 3 mån (10)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100 SF-36 Patientpreferens	<u>VAS</u> I1: 57,8 (33,1–82,5) I2: 62,9 (41,2–84,6), signifikant. <u>Patientpreferens</u> I1: 65%, I2: 28% 1 (signifikant). SF-36: signifikant bättre för I1	<u>Signifikanta skillnader i frekvens av biv</u> Yrsel och huvudvärk: I1 mer än I2 GI: I1 mer än I2 Psykiatriska: I1 mer än I2 Hud: Mycket mer biv i I1 än I2 Förstoppning: I2 mer än I1	Medelhögt
VRS 0–3 Biverkningsfrekvens	<u>Smärta före/efter beh</u> I1: 2,6/1,2 I2: 2,5/1,1 Ej signifikant Medeldos efter titrering 40 mg/d (20–80 mg/d)	Biv i titreringsfas: 89%, behfas 1: 77%, behfas 2: 62%. Endast deskriptiva data. (Förstoppning kvarstod, övriga biv minskade) Förstoppning, illamående, klåda, trötthet, yrsel OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Medelhögt Kort behetid
MPI SCL-90R (psykiatriska symtom) BDI Kognitiva test	I fick signifikant mindre ont under behtiden, jämfört med baseline och jämfört med K. I hade mindre somatisering, lägre ångest, minskande sömn- svårigheter, ökad kognitiv förmåga	Blandade smärtdiagnoser Förstoppning (32%), trötthet (22%), illamående (27%) OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna enligt vad som framgår!	Lågt för effekt Data från långtids- uppföljning Små grupper, ej randomiserat. I hade mer ont från början

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Jamison RN 1998 [4] USA	RCT	Blandad ryggsmärta >6 mån Kv/Män: 21/15	Randomiserings- fas: 3 (pga biverkningar) Öppen fas: 4 (3 pga biverkningar)	<u>Randomiseringsfas</u> I1: IR oxykodon 5 mg x 1–4 i 16 v (13). I2: Titreringsgrupp som fick SR morfin + oxykodon vid behov, max 200 mg morfin- ekvivalenter/d i 16 v (11). K: Naproxen 250 mg x 1–4 i 16 v (12) <u>Öppen fas</u> Dostitrering SR morfin + oxykodon (motsvarande SR morfin) i 28 v
Maier C 2002 [5] Tyskland	RCT DB Crossover Multicenter ITT	Neuropatisk (33) och nociceptiv (15) Kv/Män: 25/23	ITT: 1	I: SR morfin upptitrerat (20–180 mg/d) i 1 v (48). K: Placebo i 1 v (45). Rescue: Svag opioid eller icke-opioid

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
NRS 0–10 (smärtintensitet) NRS 0–10 (stämningläge) NRS 0–10 (aktivitet) SF-36 SCL-90 Sömntid (tim) Mängd läkemedel Mängd biverkningar	<p><u>Randomiseringsfas</u> SR morfin: Medeldos 41,1 mg/d, max 130 mg/d. I1 och I2 mindre ont och bättre stämningläge än K (p<0,0001). Statistisk analys på sammanvägda delresultat. Aktivitet, sömntid ingen skillnad mellan grupperna eller mot baseline</p> <p><u>Öppen fas</u> Medeldos 61,6 mg/d, 0–200 mg). Smärta och oro sjönk jämfört med baseline, sömntid ökade. Hög compliance, 94,4%. Lägre ålder och mindre stöd i hemmet korrelerade positivt till behoeffekt</p>	<p>Biv incidens I2<I1<K</p> <p>Muntorrhet, trötthet, förstoppning, huvudvärk, yrsel, klåda</p> <p>Biv intensitet lägre i titreringsgruppen Biv signifikant positivt korrelerade till basal-smärta. Försäkrings-ersättning, rökning, viktökning, ej yrkes-arbetande</p> <p>OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna enligt vad som framgår!</p>	<p>Medelhögt Många slutsatser ur relativt litet material</p> <p>Lågt bortfall, hög compliance. Bra med koppling farma-kologisk beh med korrelation till psykosociala faktorer</p>
NRS 0–10 (smärta i vila och rörelse) VRS 1–5 (tolerabilitet) PDI Depression Scale Smärtlindring Antal responders (≥50% smärtlindring + tolerabilitet <3 + biv under kontroll)	I signifikant bättre än K. 19 (40%) morfin-responders, 15 (31%) partiella responders, 1 (2%) placebo-responder. NNT för neuropatisk smärta 2,4, för nociceptiv smärta 4,3 (signifikant)	<p>117 biv hos 45 i I, 42 biv hos 22 i K (signifikant) NNH för I 8,4. 10 intolerabla biv för I flera biv under K-fas sannolikt morfin-orsakade. Förstoppning, illamående, och kräkning, sedering, blästömningsrubbing</p> <p>Obs! Laxativa och antiemetika givna vid behov!</p>	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Moulin DE 1996 [6] Kanada	RCT Crossover	Muskuloskeletal smärta (utan effekt av NSAID, TCA) Kv/Män: 59%/41%	15 (25%) pga biv, otillräcklig effekt, uteblev till uppföljning	I: SR morfin 15–60 mg x 2 i 9 v (61). K: Placebo (benztropin, antikolinergikum) ≤1 mg x 2 i 9 v (61). Alla erbjöds multidisciplinära program med kognitiv beteendeterapi
Mystakidou K 2003 [7] Grekland	Öppen tolerabilitet	Neuropatisk och nociceptiv med pågående morfinbeh Kv/Män: 299/230	Vid 4 mån: 54 (10%) Vid 6 mån: 12% Vid 12 mån: 67% Vid 4 år: 95%	Fentanyl-plåster i titrerad dos i upp till 12 mån (529)
Niemann T 2000 [8] Danmark	RCT Öppen Crossover ITT	Långvarig pankreatit med pågående morfinbeh Kv/Män: 6/12	1 (5,5%)	I1: SR morfin x 2 upptitrerat i 4 v (18). I2: Fentanyl-plåster upptitrerat i 4 v (18). Rescue: Morfin-tablett 10 mg
Salzman RT 1999 [9] USA	RCT ITT 5 centra	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 31/26	ITT: 0% Totalt 10 (17,5%) (8 pga biv, 2 pga otillräckling behnivå)	I1: CR oxykodon x 2 (20–80 mg/d) i 10 d (30). I2: IR oxykodon x 4 (20–80 mg/d) i 10 d (27). Alla: Rescue IR oxykodon max 60 mg/d

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS SCL-90 POMS PDI SF-MPQ SIP High Sensitivity Cognitive Screen Drug Liking Index	I: 20 pat 60 mg x 2, 22 pat 30 mg x 2, 4 pat 15 mg x 2, medel 83,5 mg ± 33. K: 32 pat maxdos, 14 pat medeldos. I signifikant bättre smärtlindrande effekt än K. Inga data för VAS. Psykologisk testning, ingen skillnad mellan beh. 4 hade morfinbehov, 2 hade placebobehov	Illamående, kräkningar, förstoppning, muntorrhet, dyspné, diarré Graden av biv begränsade dosen för I OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna enligt vad som framgår!	Högt Bra med aktiv placebo
BPI SF-12	Förbättring i alla grupper, ingen skillnad på neuropatisk, nociceptiv eller blandad bakgrund	Vid 4 mån 12% förstoppning, övriga noteras ej som kvarstående	Lågt Data från långtidsuppföljning
SF-36 Mängd rescue Preferens Tarmfunktion Biverkningar	I1: 128,3 mg/d, I2: 55,6 µg/d, dvs I1 samma dos som innan. I2 signifikant högre dos. Ingen skillnad beträffande smärta och SF-36. Mer rescue i I2, 30,7 mg mot 14,7 mg/d	Ingen skillnad mellan beh eller förändring från tidigare opioidbeh	Medelhögt Litet material. Låg power
VRS 0–3 Biverkningar	<u>Smärta före/efter beh</u> I1: 2,3/1,2 I2: 2,4/1,0 p<0,0001. 52 pat (91%) bedömde smärtlindringen som god, oavsett beh. Tid till stabil beh (max 2 rescue/d i 48 tim). Medel 2,7 (I1) respektive 3,0 dagar (I2)	Illamående, kräkningar, förstoppning, trötthet/sedering, yrsel, klåda OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna enligt vad som framgår!	Medelhögt Ingen placebokontroll. Kort behtid

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Simpson RK, Jr 1997 [10] USA	Öppen safety tolerability	Pågående morfinbeh pga ländryggssmärta >6 mån Kv/Män: 30/20	18 (11 pga biverkningar, 3 non-compliance, 4 svårt med resor)	Morfin per os byttes till fentanyl-plåster i upptitrerad dos under 1 mån, sedan åter till ursprungsdos per os morfin (68)
Wilder-Smith CH 1999 [11] Sydafrika	RCT Beh DB PP	Långvarig pankreatit med otillfredsställande analgesi Kv/Män: 7/23	5 (17%) i I2 pga missbruksbeteende	I1: Mixtur + intramuskulär injektion tramadol 80– 1 920 mg/d (medel 840 mg) i 5 d (15). I2: Mixtur + intramuskulär injektion morfin 20–1 125 mg/d (medel 238 mg) i 5 d (15). Dosen ökades till VAS ≤20 eller intolerabla biverkningar uppträdde

BDI = Beck Depression Inventory; beh = behandling; biv = biverkningar; BPI = Brief Pain Inventory;
CCT = klinisk kontrollerad undersökning; DB = dubbelblind; GI = gastrointestinal; I = interventionsgrupp;
ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; MPI = Multidimensional Pain Inventory; NNH = Number Needed to Harm;
NRS = numerisk skattningsskala; PDI = Pain Disability Index; POMS = Profile of Mood States;
PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; SIP = Sickness Impact Profile; SR = slow-release;
TCA = tricykliska antidepressiva; VAS = visuell analogskala;
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS, NRS (smärtintensitet) Smärtlindring Oswestry score PDI Verran-Snyder- Halpern Sleep Index Totalbedömning patient	VAS: Från medel 79,8 till 44,2 i slutet av fentanylfasen. Smärtlindring ökade, Oswestry och PDI förbättrades, 43 (86%) nöjda, 23 (46%) fortsatte beh efter avslutad studie	Illamående, förstoppning, sedering/trötthet, utslag (fentanyl-plåster) OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna enligt vad som framgår!	Lågt för effekt (ej randomiserad) Data från långtidsuppföljning. Inadekvat statistik. Man har inte jämfört morfin mot fentanyl, man har jämfört långverkande mot kortverkande – hypotesen felaktig!
VAS 0–100 (smärtintensitet, smärtlindring) Tarmfunktion Skattad missbrukstendens	VAS (smärtintensitet) före beh ca 75 i båda grupper, <10 dag 5. Smärtlindring i I1: 50, I2: 70 före, >95 efter 5 d. Långsammare tarmfunktion av I2, ej av I1	20% (I1) respektive 20% (I2) biv (yrsel, huvudvärk, svettningar). 1 fall av myoclonus efter 900 mg I1 + TCA fulldos. Reversibelt efter dosminskning av I1	Medelhögt Små grupper, men välkontrollerad. Kort behtid
		Viktigt med individuell dosering	
		Metoklopramid till alla, inga laxativa	

Tabell 7.4.2 Artrossmärta.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Caldwell JR 1999 [12] USA	RCT DB "Enriched enrollment" ITT	Artros med terapi- svikt på enbart NSAID Kv/Män: 68/32	60 i screeningfas (2/3 pga biv) <u>DB fas</u> ITT: 0 PP: 36 (33%)	<u>Öppen screeningfas</u> Kortverkande oxykodon <60 mg/d i 4 v (167) <u>DB fas</u> I1: CR oxykodon x 2 i 4 v (34). I2: IR oxykodon x 4 i 4 v (37). K: Placebo i 4 v (36). Alla kvarstod på tidigare NSAID
Caldwell JR 2002 [13] USA	RCT DB Multicenter ITT	Artros Kv/Män: 184/111	DB fas: 30% Öppen fas: 52%	<u>DB fas</u> I1: 24 tim-depå morfin 30 mg morgondos i 4 v (73). I2: 24 tim-depå morfin 30 mg kvällsdos i 4 v (73). I3: 12 tim-depå morfin 15 mg x 2 i 4 v (76). K: Placebo i 4 v (73) <u>Öppen fas</u> 24 tim-depå morfin <120 mg/d i 26 v (181)
Roth SH 2000 [14] USA	RCT DB Multicenter ITT	Artros Kv/Män: 98/35	<u>DB fas</u> ITT: 0 PP: 70 (52,6%), 39 (29%) pga dålig effekt, 21% pga biv (I1/I2/K: 12/5/22) <u>Öppen fas</u> 60 (57%) avbröt, 32 (30% pga biv, 8% dålig effekt, 6% annan sjukdom, 13% övrigt)	<u>DB fas</u> I1: CR oxykodon 10 mg x 2 i 14 d (44). I2: CR oxykodon 20 mg x 2 i 14 d (44). K: Placebo x 2 i 14 d (45) <u>Öppen fas</u> CR oxykodon x 2 i 6 mån (106)

beh = behandling; biv = biverkningar; BPI = Brief Pain Inventory; CNS = centrala nervsystemet;
CR = controlled-release; DB = dubbelblind; I = interventionsgrupp; IR = immediate-release;
ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel;
PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala;
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VRS 0–3 (smärta) VRS 1–5 (sömnkvalitet)	Slutdos 40 mg/d, oavsett behgrupp. Ingen skillnad mellan aktiva grupper vad gäller något av måtten, båda bättre smärtlindring än placebo, ca 1 skalsteg	Illamående, yrsel, trötthet, kräkningar, huvudvärk Stort bortfall pga biv, 14,4% för alla beh. Högt insatt effektiv beh, sedan reversering i K. Bortfall pga dålig effekt 12% i K OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Högt
VAS 0–100 (smärta) WOMAC Sömntid/natt (0–12 tim) VAS (sömnkvalitet)	<u>DB fas</u> Alla aktiva beh minskade WOMAC signifikant, VAS 0–100 minskade i alla grupper, 24%, men 14% för K (ej signifikant). Fler sömntimmar, mindre insomningssvårigheter i aktiv behgrupp <u>Öppen fas</u> Medeldos 49 mg/d, median 30 mg/d	<u>DB fas</u> 67% hade biv (illamående, förstoppning, kräkning) 53 (18%) avbröt pga biv, 43 (15%) pga dålig effekt <u>Öppen fas</u> 60 (33%) pga biv, 16 (9%) pga dålig effekt OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Högt
VRS 0–3 (smärtintensitet) Sömn 1–5 BPI	<u>DB fas</u> Smärta vid start: 2,4–2,5. Efter 2 v: I1: 2,0, I2: 1,5, K: 2,1. I2 var signifikant bättre ($p < 0,05$) för smärtlindring, BPI, sömn än I1 och K <u>Öppen fas</u> Medel 40 mg/d, VRS 1,7 efter 6 mån	21% avbröt pga biv (I1: 12, I2: 14, K: 2). Förstoppning, CNS-biv, ej dosberoende (lika många för män som för kvinnor). Ökad somnolens med ökande ålder. Alla biv minskade med tiden. Några allvarliga biv – 5 st, varav 3 gastro-intestinala OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna! Ingen rescuebeh	Högt

Tabell 7.4.3 Neuropatisk smärta.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Attal N 2002 [15] Frankrike	RCT DB med öppen dostitrerings- fas Crossover	Central neuropatisk smärta Kv/Män (DB fas): 12/9	Titreringsfas: 5 DB fas: 1 3 pga biv (titrering); 11 i öppen per os fas	Titrering intravenöst morfin/placebo (21). <u>DB fas</u> I: Morfin intravenöst i 20 min, 6 tim uppföljning (16). K: Placebo i 20 min, 6 tim uppföljning (15) <u>Öppen fas</u> Dostitrering per os SR morfin i 1 år (14)
Dellemijn PL 1998 [16] Neder- länderna	Prospektiv öppen uppföljning	Neuropatisk smärta Responder i tidigare RCT av intravenös fentanyl Kv/Män: 37/11	18	Fentanyl-plåster 25–100 µg/tim i 12 v (48). Fortsatt beh i 2 år, därefter uppföljning av kvarvarande patienter
Gimbel JS 2003 [17] USA	RCT DB ITT Crossover Multicenter	Diabetespoly- neuropati Kv/Män: 76/83	ITT: 0 PP: 44 (28%)	I: CR oxykodon 20–120 mg/d i 6 v (82). K: Placebo i 6 v (77)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
<p><u>DB fas</u> VAS 0–100 Smärtlindring 0–100 <50=non-responder, 50–99 partiell responder, 100 full responder</p> <p><u>Öppen per os fas</u> VAS 0–100 Biverkningar</p>	<p><u>DB fas</u> VAS sjönk i båda grupper (I1: –28 mm, K: –17 mm (p<0,01)), fler responders vid I (I: 46%, K: 13%)</p> <p><u>Öppen per os fas</u> Dos: medel SR morfin 93 mg/d (60–140), VAS sjönk från 64±13 till 44±20 efter 4 v. 10 avbröt inom 3 mån, 1 efter 8 mån</p>	<p>Illamående, kräkningar, förstoppning, yrsel, trötthet, dyspné, klåda, anorexi, konfusion</p> <p>11/14 avbröt i per os fas pga biv</p> <p>OBS! Laxativa och antiemetika givna!</p>	Högt
<p>NRS 0–10 (smärt- intensitet respektive obehag) PID (skillnad i smärtintensitet) Livskvalitet 0–100 Zung Depression Index Sensorikmätning Biverkningar</p>	<p>Positivt utfall i intravenös titrering korrelerade signifikant till god effekt av fentanyl-plåster, 25–75 µg/tim 13 av 44 pat hade >50% smärt- reduktion jämfört med före beh, signifikant korrelation till ökad livs- kvalitet. Psykologiskt välbefinnande signifikant högre vid 12 v, jämfört med före beh och efter 1 mån</p>	<p>Illamående (>80%), kräkningar, sedering, svettning (36%), huvudvärk, yrsel. Bättre inom 1 mån. Förstoppning 35%, kvarstående</p> <p>Ej kontrollerad studie, användas för uppföljningsdata och biv</p> <p>OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!</p>	Lågt Data från långtids- uppföljning
<p>VAS 0–10 (smärta: medel, värsta och lägsta smärta) Nöjdskala 0–6 Sömnskala 0–10 Sekundär: BPI, SF-36, RMHI, SIP, Tid till smärtlindring</p>	<p>Baseline VAS 6,9 vs 6,8. Oxykodon 42±27 mg. I signifikant bättre än K för VAS (smärta: medel, värsta, lägsta). Medel VAS efter beh I1: 4,1, K: 5,3. Tid till smärtlindring I: 6 d, K: 17 d (signifikant). SF-36, RMHI, SIP ingen skillnad</p>	<p>96% av I, 68% av K. Förstoppning 42%, somnolens 40%, illamående 36%, yrsel, 32%, klåda 24%, kräkningar 21%, muntorrhet 16%. Alla skillnader signifikanta</p>	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.3 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Harke H 2001 [18] Tyskland	RCT DB 2 konsekutiva parallella delstudier	Neuropatisk smärta/ CRPS typ I med välfungerande SCS Kv/Män: 22/21	3 (7%)	Alla patienter hade fungerande SCS <u>Fas 1</u> I: Karbamazepin 600 mg/d utan samtidig SCS i 8 d (22). K: Placebo utan samtidig SCS i 8 d (21) <u>Fas 2</u> I: SR morfin 30 mg x 3 i 8 d utan samtidig SCS (21). K: Placebo x 3 i 8 d utan samtidig SCS (17)
Huse E 2001 [19] Tyskland	RCT DB Crossover + öppen uppföljningsfas	Fantomsmärta Kv/Män: 2/10	DB fas: 0 Öppen fas: 2	<u>DB fas</u> I: Morfin 20 mg intravenöst på 1 tim, sedan upptitrering per os till SR morfin 70–300 mg/d i 4 v (12). K: Placebo intravenöst 1 tim, sedan upptitrering till per os placebo i 4 v (12). Rescue: Acetylsalicylsyra/ paracetamol <u>Öppen fas</u> Morfin i 12 mån

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
NRS 0–10 varannan timme Responders (ej behövt använda SCS)/partiella responders (förlängd switch-off-tid)/non-responders	Responders: morfin 1/placebo 0; Partiella responders: morfin 13/placebo 11; Non-responders: morfin 6/placebo 4 (ej signifikant). 1 fortsatte med morfin istället för SCS	10–20% biv med morfin, 1–2 patienter med placebo OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Medelhögt För lågt antal för att utesluta effekt, power ej räknat på det som blev mesta effektvariabeln, svårskattat
VAS 0–10 PES (MPQ-revid) Zung SDS PRSS Beröringssinnets känslighet Biverkningar	<u>DB-fas</u> I minskade smärta signifikant enligt PES, sensoriskt och affektivt, men uppmärksamhetsförmågan sjönk. Responders (>50% VAS-reduktion), I: 42%, K: 8% <u>Öppen fas</u> 44% (4 st) av dem som svarat på morfin var responders vid 6 mån, 55% (5 st) vid 12 mån. 33% partiella responders. Inget prediktivt värde av intravenös opioid	Förstoppning av morfin Smärtlindring innebar att smärtorsakade förändringar i hjärnbarkens funktion gick tillbaka Obs! Laxativ och antiemetika givna!	Medelhögt Litet material, välgjord

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.3 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Maier C 2002 [5] Tyskland	RCT DB Crossover ITT Multicenter	Neuropatisk (33) och nociceptiv (15) smärta Kv/Män: 25/23	ITT: 1	I: SR Morfin upptitrerat till 20–180 mg/d i 1 v (48). K: Placebo i 1 v (45). Rescue: Svag opioid eller icke-opioid
Morley JS 2003 [20] UK	RCT DB Crossover n-of-1	Neuropatisk smärta, 16 perifera, 3 centrala Kv/Män (dos 1): 6/13 Kv/Män (dos 2): 4/7	<u>Dos 1</u> 1 pga biv. En mellan faser pga annan sjukdom <u>Dos 2</u> 6 pga biv; 3 under metadon, 3 under placebo	<u>Dos 1</u> I1: Metadon 5 mg x 2 varannan dag i 10 d (19). K: Placebo varannan dag i 10 d (19) <u>Dos 2</u> I2: Metadon 10 mg x 2 varannan dag i 10 d (11). K: Placebo varannan dag i 10 d (11)
Raja SN 2002 [21] USA	RCT DB ITT Crossover	Postherptisk neuralgi Kv/Män: 42/34	ITT: 5 (6,6%) <u>PP</u> I1: 20 (12,3%) I2: 6 (4%) K: 1 (1%)	I1: SR morfin 91 (15–225) mg/d alternativt metadon 15±2 mg/d i 8 v (63). I2: Nortriptylin 89 (40–140) mg/d alternativt desipramin 63±3,6 mg/d i 8 v (59). K: Placebo i 8 v (56)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
NRS 0–10 (smärta i vila och rörelse) VRS 1–5 (tolerabilitet) PDI, depression scale, smärtlindring. Antal responders (= >50% smärtlindring + tolerabilitet <3 + biv under kontroll)	I signifikant bättre än K. 19 (40%) morfin-responders, 15 (31%) partiella responders, 1 (2%) placebo-responder. NNT för neuropatisk smärta 2,4, för nociceptiv smärta 4,3 (signifikant)	117 biv hos 45 i I, 42 biv hos 22 i K (signifikant) NNH för I 8,4. 10 intolerabla biv för I flera biv under K-fas sannolikt morfinorsakade. Förstoppning, illamående och kräkning, sedering, blästömningsrubbnig Obs! Laxativa och antiemetika givna vid behov!	Högt
VAS 0–100 (värsta smärta, minsta smärta, smärtlindring)	<u>Dos 1</u> Metadon 5 mg x 2 tendens till bättre smärtlindring. 6/18 uttalad smärtlindring <u>Dos 2</u> Metadon 10 mg x 2 var effektivt i alla variabler jämfört med placebo. Uttalad analgesi hos 6/11 patienter	Illamående, kräkning, yrsel, svettningar. 4 hade ingen biv med dos 1, 4 ingen biv vid dos 2. 3 var samma patienter Inga laxativa eller antiemetika givna!	Medelhögt
NRS 0–10 (smärtintensitet) NRS 0–100 (smärtlindring) Kognition WAISR Antal responders Biverkningar NNT	<u>Smärtintensitet</u> I1: –1,9 skalsteg I2: –1,4 skalsteg K: –0,2 skalsteg. <u>Smärtlindring</u> I1: 32% I2: 38% K: 11% (p<0,001). <u>Kognition</u> Ingen skillnad mellan grupperna. <u>Responders</u> I1: 52%, I2: 34%, K: 17% (p=0,06). NNT I1: 2,7, I2: 4,0	Förstoppning, illamående, yrsel, trötthet, aptitlöshet. 9 st bortfall pga biv OBS! Laxativa och antiemetika givna!	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.3 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Watson CP 1998 [22] Kanada	RCT DB Crossover	Postherptisk neuralgi (minst måttlig smärta) Kv/Män: 22/16	12 (24%) (I: 6, K: 5) PPT: 38 evaluerbara patienter (>30 enligt poweranalys)	I: CR oxykodon x 2 (totalt 45±17 mg/d) i 4 v (44). K: Placebo x 2 i 4 v (43)
Watson CP 2003 [23] Kanada	RCT DB Crossover ITT Öppen uppföljning	Diabetespoly- neuropati Kv/Män: 17/19 (PP)	ITT: 3 PP: 9	<u>DB fas</u> I: CR oxykodon 20–80 mg/d i 4 v (45). K: Benzotropin upptitrering i 4 v (45). Byte till andra armen om otillräcklig effekt <u>Öppen fas</u> Upptitrerad dos CR oxykodon i 12 mån (30)

BDI = Beck Depression Inventory; beh = behandling; biv = biverkningar; BPI = Brief Pain Inventory;
CR = controlled-release; CRPS = komplext regionalt smärtsyndrom; DB = dubbelblind;
I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; NNH = Number Needed to Harm;
NNT = Number Needed to Treat; NRS = numerisk skattningsskala; PDI = Pain Disability Index;
PID = Pain Intensity Difference; PP = per protokolls-analys; POMS = Profile of Mood States;
PRSS = Pain Related Self Statement Scale; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
RMHI = Rand Mental Health Inventory; SCS = ryggmärgsstimulering;
SIP = Sickness Impact Profile; SR = slow-release; TTS = transdermal tillförsel;
VAS = visuell analogskala; Zung SDS = Zung Self-Rating Depression Scale

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100, VRS 0–4 POMS BDI (valida) Disability 0–3 beheffekt (biv + lindring), (ej valida) Smärtkaraktär Biverkningsfrekvens	I: VAS 35±25 vs K: 54±25 (p<0,0001). VRS, pain relief, disability (p<0,0001), I signifikant bättre. Skillnad för respektive smärtkaraktär. POMS och BDI ingen skillnad Biv I: 76%, K: 49% (p=0,0074)	Förstoppning, illamående, sedering Annan pågående (icke opioid) analgetikabeh kvarstod OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Högt
VAS 0–100 (spontan- smärta: kontinuerlig, intermittent, ytlig) VRS 0–4 (smärta) Smärtlindring 0–5 SF-36 PDI Pain and Sleep Questionnaire	<u>DB fas</u> Dos CR oxykodon 40±18,5 mg/d. VAS baseline 67±14,9, 4 v 26,3±24,7 (I) vs 46,7±26,9 (K) (signifikant). Signifikant sänkning av alla VAS-variabler, förbättring i smärtlindring (1,8±1,4 vs 2,7±1,2), (1,8±1,4 vs 2,7±1,2), SF-36, PDI, Pain and Sleep Questionnaire. Ingen periodeffekt. NNT 2,6 <u>Öppen fas</u> 30 patienter initialt, 6 mån 27 (90%), 12 mån 24 (80%) kvar på beh. Dos ≤120 mg/d	Samma frekvens biv av båda beh, men illamående, förstoppning, yrsel, svettningar i mer än K (Last observation carried forward, dvs sista mätning oavsett om 1–4 v) OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Högt

Tabell 7.4.4 Svaga opioider.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Arkininstall W 1995 [24] Kanada	RCT Crossover Multicenter ITT	Nociceptiv Långvarig smärta (odefinierad). Pågående beh med svag opioid Kv/Män: 17/13	DB fas: 16 (34%) (7 pga biv i I, 1 pga biv i K 4 avvikelser från forsknings- protokollet, 4 annat) Öppen fas: 15	<u>DB fas</u> I: CR kodein 100–200 mg x 2 i 7 d, öppet titrerat före DB och randomisering i 7 d (46). K: Placebo x 2 i 7 d (46). I + K: Rescue med kodein/ paracetamol 30 mg/300 mg 1–2 tabletter x 1–6 ggr/d <u>Öppen fas</u> CR kodein medel 254 mg (100–600 mg) i 10 mån (28)
Boissier C 1992 [25] Frankrike	RCT DB	Artros knä, höft Kv/Män: Ingen uppgift		I1: Dextropropoxifen 180 mg + paracetamol 2 400 mg/d i 1 v (70). I2: Kodein 180 mg + paracetamol 3 g/d i 1 v (70)
Kjaersgaard- Andersen P 1990 [26] Danmark	RCT DB ITT	Artros Kv/Män: 72/86	60 (38%)	I1: Kodein 60 mg + paracetamol 1 g x 3 i 4 v (83). I2: Paracetamol 1 g x 3 i 4 v (75). Rescue: Ibuprofen 400 mg x 3
Kuntz D 1996 [27] Frankrike	RCT DB ITT	Ländryggssmärta/ artros rygg Kv/Män: 77/35	12 (10%)	I1: Dextropropoxifen 30 mg + paracetamol 400 mg, 2 x 3 i 3 d, sedan 1 x 3 i 3 d (62). I2: Paracetamol 400 mg + koffein 50 mg, 2 x 3 i 3 d, 1 x 3 i 3 d (62)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 VRS 0–4 Mängd rescue PDI Biverkningar (typ och frekvens)	<u>DB fas</u> Medeldos kodein CR 273 mg (200–400). Signifikant lägre smärta i I, $p < 0,001$. Rescue I/K 3,6/6,1 tabletter, $p = 0,0001$. PDI lägre för I än K ($p < 0,0001$) <u>Öppen fas</u> Medeldos kodein 254 mg (100–600), slutdos 264 mg (100–600). VRS $1,8 \pm 0,5 \rightarrow 1,8 \pm 0,7$	Biv kodein: Förstoppning 21%, illamående 33%, yrsel 21%, muntorrhet 14%, huvudvärk 23,3%, sommolens 16,3%, kräkning 14%, klåda 7%, buksmärta 9%, asteni 9% OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Högt
VAS 0–100 (dag/natt, ledsmärta) Passiv rörelse 0–3	Ingen skillnad mellan beh beträffande något utfallsmått	53% bortfall I1, 29% bortfall I2, pga biv ($p < 0,005$)	Högt
VRS 0–4 (smärt- intensitet) Mängd rescue Biverkningar Totalbedömning	Efter 1 v, I1 bättre smärtlindring än I2, sedan lika. Fler i I2 tog rescue vid 1 v, 80% av bortfall i I1 pga biverkningar, 20% av bortfall i I2. Totalbedömning ingen skillnad mellan grupperna	Illamående, förstoppning, yrsel Studien avbröts efter 158 av 400 planerade patienter pga högt bortfall beroende på biv	Medelhögt
VAS 0–100	47% VAS-reduktion i I1, 51,2% VAS-reduktion i I2, ej signifikant skillnad mellan grupperna	Illamående, kräkning, förstoppning, uppkördhet, trötthet (25,5% i I1, 12,3% i I2, signifikant) Ospecifika biv 15,6% vs 16,3%	Medelhögt Kort behitt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Mullican WS 2001 [28] USA	RCT Multicenter ITT?	Ländryggssmärta + artros Kv/Män: 286/176	ITT: 3 <u>PP</u> I1: 61 (20%) I2: 32 (21%)	I1: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4–6 i 8 d (309). I2: Kodein 30 mg + paracetamol 300 mg, 1–2 x 4–6 i 8 d (153). Rescue: Ibuprofen 400 mg
Müller FO 1998 [29] Sydafrika	RCT DB Crossover ITT PP	Ländryggssmärta Kv/Män: 26/29	ITT: 0 4 pga att de ej återkom för beh 2 I1: 18% (avbröt pga behrelaterade biv). I2: 16% (avbröt pga behrelaterade biv)	I1: Tramadol 50 mg 2 x 3 i 7 d (55). I2: Kodein 30 mg + paracetamol 500 mg 2 x 3 i 7 d (55)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
Smärtlindring 0–4 Smärta 0–3 Total Pain Relief (summan av skillnader i smärtintensitet)	Dos I1 medel: 131 mg tramadol/1 133 mg paracetamol/d (3–365/ 28–3 160); Dos I2 medel: 105 mg kodein/1 054 paracetamol/d (9–253/ 86–2 534). >50% hade god till mycket god smärtlindring, lika mellan beh. Total Pain Relief 11–12 i båda, 40% av patienterna smärtlindrade. Andel rescue 21–30%, ingen skillnad mellan beh	I1: 71%, I2: 76%. <u>Trötthet</u> I1: 17% I2: 24%. <u>Förstoppning</u> I1: 11% I2: 21%. Trötthet och förstoppning signifikant vanligare i I2 än I1. 12% i I1 och 14% i I2 avbröt pga biv OBS! selekterat material till de som ej fick biv/riskfaktorer för tramadol	Medelhögt
VRS 1–3 (smärta) VAS 0–10 (smärt- lindring) VAS 0–10 (sömn- kvalitet)	Ingen skillnad i effekt ITT eller PP	Illamående, yrsel, förstoppning (I2), somnolens, klåda (I1), kräkningar (I1), muntorrhet Biv 81% I2, vs 69% i I1 (signifikant) Kodein + paracetamol tolereras bättre än tramadol	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.4.4 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Peloso PM 2000 [30] Canada	RCT DB Multicenter ITT	Artros knä och höft Kv/Män: 64/39	ITT: 0 PP: 37 (36%) (I: 20 (15 biv), K: 17 (4 biv))	I: CR kodein 100–400 mg/d, 2-dos 50–200 mg x 2 i 4 v (51). K: Placebo i 4 v (52). Rescue: Paracetamol
Wilder-Smith CH 2001 [31] Sydafrika	RCT Crossover	Artros Kv/Män: 28/59	8 (tid, resor till sjukvård, compliance, uteblev till uppföljning	I1: SR tramadol 100 mg x 2 upptitrering i 4 v + ordinarie NSAID (28). I2: SR kodein 60 mg x 2 upptitrering i 4 v + ordinarie NSAID (29). K: Ordinarie NSAID i 4 v (30)

beh = behandling; biv = biverkningar; CR = controlled-release; DB = dubbelblind;
I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp;
NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel; PDI = Pain Disability Index;
PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
SR = slow-release; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala;
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
WOMAC VAS 0–100 Totalbedömning läkare Totalbedömning patient	Dos kodein 159±52 mg/d. VAS-reduktion 44,8% för I, 12,3% för K (signifikant). WOMAC förbättrad, sömn, mindre mängd rescue i I jämfört med K	ITT: 25,5% svår förstoppning, 15,7% trötthet, 11,8% yrsel, 3,9% illamående (illamående ingen skillnad mot K) Förstoppning 49 vs 11%, trötthet 39 vs 10%, yrsel 33 vs 8%, totalt 82 vs 58% OBS! Inga laxativa eller antiemetika givna!	Högt
VRS 0–4 (smärta i vila och rörelse) Sömnkvalitet Biverkningar	I1 och I2 bättre jämfört med K, utan skillnad mellan grupper, bättre sömn i båda grupperna. Tramadol upptitrerades till 300 mg/d, kodein till 180 mg/d	Förstoppning, illamående, trötthet, yrsel lika mellan grupper. Långsammare tarmfunktion för I2	Högt

Tabell 7.4.5 Invasiva metoder.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Castagnera L 1994 [32] Frankrike	RCT	Cervikal rizopati utan kompression Kv/Män: 12/12	0	Alla: Smärtprovokation med cervikal epidural injektion av NaCl före aktiv beh, avgjorde injektionsvolym för aktiv beh. I1: Steroid: Epidural triamcinolon- injektion (Lederspan) 66±21 mg i lidokain 0,5% (14). I2: Steroid + morfin: Trimacinolon- injektion 63±19 mg i lidokain 0,5% + 2,5 mg morfin epiduralt (10). Uppföljning i 12 (-48) mån
Siddall PJ 2000 [33] Storbritannien + Tyskland	RCT Crossover	Terapiresistent smärta efter ryggmärgsskada >7 mån Kv/Män: Ingen uppgift	0	I1: Morfin-injektion IT 0,2–1 mg x 1 x dag 1, sedan ökande dos dag 2, 3 etc med 50%/d (15). I2: Klonidininjektion IT 50–100 mg x 1 x dag 1, sedan ökande dos dag 2, 3 etc med 50%/d (15). I3: Morfin-injektion IT + klonidin-injektion med 50% av respektive ovanstående titrerad dos (15). K: NaCl-injektion IT x 1 x dag 1, sedan ökande dos dag 2, 3 etc med 50%/d (15)

beh = behandling; I = interventionsgrupp; IT = intratekalt; K = kontrollgrupp;
NRS = numerisk skattningsskala; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
Smärtlindring i %, uppdelat i kategorier: 100=komplett, 75–99 utmärkt, 51–74 god, 25–50 måttlig, 1–24 dålig, 0 misslyckad	<p><u>Dag 3</u> I1: 78% upplevde utmärkt smärtlindring. I2: 80% upplevde utmärkt smärtlindring</p> <p><u>3 och 12 mån</u> I1: 70% upplevde utmärkt smärtlindring, I2: 71,4% utmärkt smärtlindring. Flertalet behövde ej analgetika. De 16 som ej var pensionerade återgick i arbete. 3 fick ej smärtlindring (de som ej kunde smärtprovoceras med NaCl)</p>	Morfin gav klåda (9), illamående (4), yrsel (3)	Medelhögt Tveksam kontroll vad gäller effekt av steroid
NRS 0–100 (smärta, smärtlindring) VRS 0–4 Sedering 1–4, Responder: ≥50% smärtlindring/NRS Spinalt morfin på cervikal nivå Sensorisk "bedside"-undersökning	<p>K: 5 responders, I1: 4 responders, I2: 3 responders, I3: 7 responders. I medeltal sjönk NRS med 20% i I1, 17% i I2, 37% i I3, 0% i K. Svaret på I3 korrelerat till morfinkoncentration</p> <p>Minsta effektiva dos morfin 0,75 mg, minsta effektiva dos klonidin 50 µg</p>	Klåda, desaturering, illamående, blodtrycksfall, muntorrhet, sedering	Medelhögt Litet men välkontrollerat material

Tabell 7.4.6 Andra indikationer.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Likar R 1997 [34] Österrike	RCT DB Crossover	Artros Kv/Män: Ingen uppgift	0	I: Morfin-injektion intraartikulärt 1 mg (23). K: NaCl-injektion intraartikulärt (23). 1 v uppföljning
List T 2001 [35] Sverige	RCT 3 centra	TMD Kv/Män: 44/9	0	I1: Morfin-injektion intraartikulärt 1,0 mg (18). I2: Morfin-injektion intraartikulärt 0,1 mg (17). K: NaCl-injektion intraartikulärt (18). Uppföljning efter 1 v

DB = dubbelblind; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
TMD = käkfunktionsstörning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
Smärta, i vila och rörelse Smärtlindring	Signifikant mindre smärta i I jämfört med K beträffande alla variabler	Inga Ofullständig analys pga "carry-over"-effekt	Medelhögt
VAS 0–100 (vila, gapning) Munöppning PPT (tryckalometri) Smärtdagbok	VAS vila sjönk från 10 till 8 (ej signifikant). Munöppning utan smärta signifikant mer i I1. VAS vid max-gap 10 tim efter injektion – ingen effekt. PPT ingen skillnad	9 (I1), 5 (I2) respektive 6 (K) hade huvudvärk. Yrsel, trötthet	Medelhögt

Tabell 7.4.7 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patient- population	Intervention
de Lissovoy G 1997 [36] USA	CEA (Modell)	FBSS	I: Intratekal morfinbehandling K: Medicinsk behandling
Frei A 2003 [37] Danmark	CUA (Markov- modell)	Långvarig smärta	Fentanyl-plåster jämfört med oral SR morfin
Kumar K 2002 [38] Kanada	CEA	FBSS 67 patienter	I: Intratekal läkemedelsbehandling (23). K: Konventionell smärtbehandling (44)
Neighbors DM 2001 [39] USA	CUA (Modell)	Långvarig smärta	Fentanyl-plåster jämfört med långverkande orala opioider

CEA = kostnads-effektanalys; CUA = kostnads(minimerings)analys;

FBSS = Failed Back Surgery Syndrome; I = interventionsgrupp;

ICER = inkrementell kostnadseffektkvot; ICUR = inkrementell kostnadsnyttokvot;

K = kontrollgrupp

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Smärtlindring	Direkta	I kostnadseffektiv för patienter efter 12–22 mån	Acceptabel kvalitet
Dagar med god smärtkontroll respektive dagar med initialbehandling	Kostnader för basal smärtlindring, kompletterande läkemedelsbehandling, läkemedelsbehandling vid smärtattacker och biverkningar	Fentanyl-plåster effektivare men dyrare; ICER = \$10,26 per dag med god smärtkontroll	Acceptabel kvalitet
Quality of Life	Direkta	I kostnadseffektiv på lång sikt	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
Quality Adjusted Life Days	Direkta	ICUR = \$5 000–21 000	Acceptabel kvalitet

Tabell 7.4.8 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Ackerman LL, 2003 [40]	Prospektiv öppen uppföljningsstudie utan kontrollgrupp eller kontrollbehandling. Användbara data för biverkningar och komplikationer
Aldrete JA, 1997 [41]	Ej RCT. Ej acceptabel kvalitet för hälsoekonomiska studier
Andersen C, 1998 [42]	Ej RCT
Desai PM, 1997 [43]	Saknas kontroll
Bloomfield S, 1995 [44]	Ej RCT. Användbara data för biverkningar och komplikationer
Glynn C, 1993 [45]	Ej randomiserad. Studien ger ej underlag för att gå vidare med denna behandling
Letawe D, 1993 [46]	Observationsstudie
Likar R, 1999 [47]	Öppen pilot
Lloyd RS, 1992 [48]	Grupperna ej jämförbara vid start
Rainov NG, 2001 [49]	Observationsstudie
Uhle EI, 2000 [50]	Ej RCT
Valentino L, 1998 [51]	Prospektiv öppen uppföljningsstudie utan kontrollgrupp eller kontrollbehandling. Användbara data för biverkningar och komplikationer

Referenser

1. Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322: 1154-8.
2. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999; 15:179-83.
3. Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:185-94.
4. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998; 23:2591-600.
5. Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain – results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002; 97:223-33.
6. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-7.
7. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Mavromati A, Smyrniotis V, Georgaki S, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003;4: 298-306.
8. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235-40.
9. Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999;18:271-9.
10. Simpson RK, Jr., Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:218-24.
11. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-16.
12. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9.
13. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberger HL, Marker HW, Roth SH, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278-91.

14. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160:853-60.
15. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002;58:554-63.
16. Dellemijn PL, van Duijn H, Vanneste JA. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:220-9.
17. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
18. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001;92:488-95.
19. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.
20. Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17:576-87.
21. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-21.
22. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
23. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-8.
24. Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169-78.
25. Boissier C, Perpoint B, Laporte-Simitsidis S, Mismetti P, Hocquart J, Gayet JL, et al. Acceptability and efficacy of two associations of paracetamol with a central analgesic (dextropropoxyphene or codeine): comparison in osteoarthritis. *J Clin Pharmacol* 1992;32:990-5.
26. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, Madsen F, Andersen HM, Krøner K, et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain* 1990;43:309-18.
27. Kuntz D, Brossel R. [Analgesic effect and clinical tolerability of the combination of paracetamol 500 mg and caffeine 50 mg versus paracetamol 400 mg and dextropropoxyphene 30 mg in back pain]. *Presse Med* 1996;25:1171-4.

28. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
29. Müller FO, Odendaal CL, Müller FR, Raubenheimer J, Middle MV, Kummer M. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998;48:675-9.
30. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:764-71.
31. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91:23-31.
32. Castagnera L, Maurette P, Pointillart V, Vital JM, Erny P, Sénégas J. Long-term results of cervical epidural steroid injection with and without morphine in chronic cervical radicular pain. *Pain* 1994;58:239-43.
33. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000;91:1493-8.
34. Likar R, Schafer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H, et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 1997;84:1313-7.
35. List T, Tegelberg Å, Haraldson T, Isacsson G. Intra-articular morphine as analgesic in temporomandibular joint arthralgia/osteoarthritis. *Pain* 2001;94:275-82.
36. de Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E. Cost-effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain associated with failed back surgery syndrome. *Clin Ther* 1997;19:96-112; discussion 84-5.
37. Frei A, Andersen S, Hole P, Jensen NH. A one year health economic model comparing transdermal fentanyl with sustained-release morphine in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003;17:5-26.
38. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg* 2002;97:803-10.
39. Neighbors DM, Bell TJ, Wilson J, Dodd SL. Economic evaluation of the fentanyl transdermal system for the treatment of chronic moderate to severe pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:129-43.
40. Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:668-77.
41. Aldrete JA. Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with noncancer pain at their homes. *Reg Anesth* 1997;22:35-42.
42. Andersen C, Hole P. Long-term home treatment with epidural analgesia does not

- affect later spinal cord stimulation in patients with otherwise intractable angina pectoris. *Clin J Pain* 1998;14:315-9.
43. Desai PM. Pain relief in chronic pancreatitis with epidural buprenorphine injection. *Indian J Gastroenterol* 1997; 16:12-3.
44. Bloomfield S, Hogg J, Ortiz O, Gross R. Analysis of breakthrough pain in 50 patients treated with intrathecal morphine infusion therapy. Development of tolerance or infusion system malfunction. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65:142-6.
45. Glynn C, Casale R. Morphine injected around the stellate ganglion does not modulate the sympathetic nervous system nor does it provide pain relief. *Pain* 1993;53:33-7.
46. Letawe D. Influence of the addition of dextropropoxyphene long action on pain and on the NSAID dosage. *Clin Rheumatol* 1993;12:284-5.
47. Likar R, Spindel MC, Amberger W, Kepplinger B, Supanz S, Sadjak A. Long-term intraspinal infusions of opioids with a new implantable medication pump. *Arzneimittelforschung* 1999;49:489-93.
48. Lloyd RS, Costello F, Eves MJ, James IG, Miller AJ. The efficacy and tolerability of controlled-release dihydrocodeine tablets and combination dextropropoxyphene/paracetamol tablets in patients with severe osteoarthritis of the hips. *Curr Med Res Opin* 1992;13:37-48.
49. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:862-71.
50. Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:167-75.
51. Valentino L, Pillay KV, Walker J. Managing chronic nonmalignant pain with continuous intrathecal morphine. *J Neurosci Nurs* 1998;30:233-9, 243-4.

7.5 Epilepsiläkemedel

Tabell 7.5.1 Trigeminusneuralgi.

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Zakrzewska JM 1997 [1]	RCT Crossover	Trigeminusneuralgi som ej lindrats av karbamazepin och fenytoin Kv/Män: 6/8	I: Lamotrigin 400 mg som tilläggsmedicin till karbamazepin/fenytoin 2 x 2 v + 3 d wash-out. K: Placebo

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; NNT = Number Needed to Treat; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Totalbedömning	Signifikant lindring av lamotrigin som tilläggsbehandling ($p=0,01$ respektive $0,03$). NNT 2,1	Medelhögt Komplicerad total smärtscore

Tabell 7.5.2 Polyneuropatismärtor (PNS).

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Backonja M 1998 [2]	RCT Parallell	PNS >1 år och VAS >40. Personer med diabetes. Kv/Män: 66/66 135 fullföljde hela studien. Medelålder: 53 (SD=10) år	I: Gabapentin 900–3 600 mg 8 v. K: Placebo
Eisenberg E 2001 [3]	RCT Parallell	PNS >5 mån (medel 3,7 år) och NRS >3. Personer med diabetes Kv/Män: 20/33 46 fullföljde hela studien Medelålder: 55 (SD=kv 2,1/ män: 1,7) år	I: Lamotrigin 200–400 mg. 8 v, varav 7 v upptitrering. 2 v post-treatment. K: Placebo
Gorson KC 1999 [4]	RCT Crossover	PNS minst måttlig och minst 3 mån Personer med diabetes >6 mån Kv/Män: 9/31 Medelålder: 62 (43–82) år	I: Gabapentin 900 mg. 2 x 6 v + 3 v wash-out. K: Placebo
Kochar DK 2002 [5]	RCT Parallell	PNS. Personer med diabetes Kv/Män: 23/29 fullföljde Medelålder: 53 (44–73) år	I: Valproat 1 200 mg 1 v + 3 v. K: Placebo
Morello CM 1999 [6]	RCT Crossover	PNS >3 mån Personer med diabetes Kv/Män: 1/24 Medelålder: 60 år	I1: Gabapentin 900–1 800 (medel 1 565) mg. I2: Amitriptylin 25–75 (medel 59) mg 2 x 6 v
Otto M 2004 [7]	RCT Crossover	PNS minst NRS 4 och minst 6 mån Kv/Män: 12/19 (16 personer med diabetes) Medelålder: 60 (34–81) år	I: Valproat 1 500 mg 2 x 4 v. K: Placebo
Rosenstock J 2004 [9]	RCT Parallell	PNS 1–5 år och VAS >40. Personer med diabetes. Kv/Män: 64/82 137 fullföljde hela studien. Medelålder: 60 (SD=11) år. Exkl patienter som ej haft nytta av gabapentin	I: Pregabalin 300 mg 8 v. K: Placebo
Simpson DM 2000 [8]	RCT Parallell	PNS av HIV Kv/Män: 5/24 Medelålder: 44 år	I: Lamotrigin 300 mg 14 v, varav 7 v upptitrering K: Placebo

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
NRS 0–10 VAS Totalbedömning	Signifikant effekt på smärta (I: –40%, K: –22%), sömn NNT 3,8	Högt Powerberäkning. ITT
NRS SF-MPQ BDI PDI Totalbedömning 0–10	Signifikant effekt I ($p < 0,001$). Totalbedömning hög–måttlig–dålig effekt av I 32%–41%–27% mot 10%–33%–57% för K. Två hudreaktioner på I	Medelhögt Powerberäkning. ITT
VAS PPI Totalbedömning MPQ	Signifikant effekt bara i MPQ-skattning ($p = 0,03$). 17 patienter bra effekt på I, 9 på K, inklusive 3 på båda behandlingarna	Medelhögt Låg dos. Power- beräkning
Smärtscore i SF-MPQ (0–10)	Signifikant effekt för I ($p = 0,028$). Smärta baseline 5,0, på I 3,4 och K oförändrat	Medelhögt ITT
VRS 0–20 Totalbedömning	Ingen signifikant skillnad I2–I1 (52% vs 67% måttlig lindring)	Medelhögt Få patienter
NRS (0–10) Allodyni Totalbedömning	Ingen signifikant effekt på någon variabel. Smärta baseline 6 (I: 5, K: 6)	Högt
NRS 0–10 Totalbedömning SF-MPQ Sömn	Signifikant effekt på smärta (I: –38%, K: –13%) och sömn	Högt Powerberäkning. ITT
Gracely Pain Score (0–2)	Signifikant effekt på "average pain" v 14 (–50% vs –17%)	Högt Få patienter

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.5.2 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Thienel U 2004 [10]	RCT Parallell	PNS minst 2 på 0–4 smärtskala, minst 6 mån. Personer med diabetes Kv/Män: 536/733 Medelålder: 58 (21–81) år	I: Topiramamat 100–400 mg, 18–22 v. K: Placebo

BDI = Beck Depression Index; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat;
K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NNT = Number Needed to Treat;
NRS = numerisk skattningsskala; PDI = Pain Disability Index; PPI = Present Pain Intensity;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SD = standarddeviation;
SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS Sömnscore	Ingen signifikant effekt av I. Smärtreduktion av I 25–40%, av K 25–32%. Hög frevens biverkningar	Högt Rapporten redovisade resultat från tre stora oberoende RCT. ITT

Tabell 7.5.3 Postherpetisk neuralgi (PHN).

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Dworkin RH 2003 [11]	RCT Parallell	PHN >3 mån, NRS minst 4 och VAS minst 40 Kv/Män: 92/81 Medelålder: 72 år Exkluderade patienter som ej haft nytta av gabapentin. 65% respektive 88% fullföljde (pregabalin vs placebo)	I: Pregabalin 300 eller 600 mg/d 8 v. K: Placebo
Rice AS 2001 [12]	RCT Parallell	PHN >3 mån Kv/Män: 196/138 272 fullföljde Medelålder: 75 (29–95) år	I: Gabapentin 1 800 eller 2 400 mg 7 v. K: Placebo
Rowbotham M 1998 [13]	RCT Parallell	PHN >40 på VAS och >3 mån Kv/Män: 116/109 184 fullföljde Medelålder: 73 (39–90) år	I: Gabapentin 1 200–3 600 mg 8 v. K: Placebo
Sabatowski R 2004 [14]	RCT Parallell	PHN >6 mån, NRS minst 4 och VAS minst 40 Kv/Män: 131/107 192 fullföljde hela studien Medelålder: 72 (SD=10) år Exkluderade patienter som ej haft nytta av gabapentin	I1: Pregabalin 150 mg 8 v. I2: Pregabalin 300 mg 8 v. K: Placebo

I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; NRS = numerisk skattningsskala;
QoL = Quality of Life; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SD = standarddeviation;
SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
NRS 0–10 dagligen SF-MPQ Sömn QoL Totalbedömning 1–7	Signifikant effekt på smärta ($p=0,0001$) och sömn. Intensitet ned från 6,4 till 3,6 vs 5,3 (K). Minst 30% lindring hos 63% (NNT=2,7) vs 25% (K), minst 50% hos 50% (NNT 3,4) vs 20%. 32% avbröt I pga biverkningar (NNH 4,3)	Högt Powerberäkning. ITT
NRS 0–10 dagligen Totalbedömning	Signifikant effekt av I (I: –34%, K: –19%). 32%–34% fick 50% lindring. NNT (30% lindring) 3,9 (2 400 mg), 4,1 (1 800 mg)	Högt Powerberäkning. ITT
NRS 0–10 VAS Totalbedömning	Signifikant effekt på smärta (I: –40%, K: –22%), sömn. NNT 3,2	Högt Powerberäkning. ITT
NRS 0–10 VAS 0–100 Totalbedömning SF-MPQ Sömn	Signifikant effekt på smärta av både I1 och I2 (I1: –29%, I2: –31%, K: –5%). NRS ned från 6,9–7,0 till 5,1 (I1), 4,8 (I2) respektive 6,3 (K). Minst 50% smärtlindring hos I1: 26%, I2: 28%, K: 10%. Effekt också på sömn	Högt Powerberäkning. ITT

Tabell 7.5.4 Centrala smärtor.

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Drewes AM 1994 [15]	RCT Crossover	Central smärta efter ryggmärgsskada Kv/Män: 5/15 Medelålder: 33 (18–75) år	I: Valproat 1 800 (600–2 400) mg. 2 x 3 v + 2 v wash-out. K: Placebo
Finnerup NB 2002 [16]	RCT Crossover	Central smärta efter ryggmärgsskada Kv/Män: 4/18 fullföljde av 30 inkluderade Medelålder: 49 (27–63) år	I: Lamotrigin 400 (>200) mg 1 v baseline, 9 v lamotrigin, 2 v wash-out. K: Placebo
Harden CL 2002 [17]	RCT Parallell	Smärta efter ryggmärgsskada 14 patienter (I: 9, K: 5) Ålder: Ingen uppgift	I: Topiramet 800 mg i 4 v efter upptitrering, 10 v. K: Placebo
Vestergaard K 2001 [18]	RCT Crossover	Central smärta efter stroke Kv/Män: 12/18 27 patienter i ITT Medelålder: 59 (37–77) år	I: Lamotrigin 200 mg. 1 v baseline, 8 v lamotrigin, 2 v wash-out. K: Placebo

I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
NRS = numerisk skattningsskala; PPI = Present Pain Intensity; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VRS PPI MPQ	Ingen skillnad I och K	Medelhögt ITT
NRS 1–10 dagligen Sekundära mått	Ingen effekt hela populationen (–1 på NRS av lamotrigin), men signifikant effekt av lamotrigin på patienter med inkomplett skada. NNT för 33% lindring: 3, för 50% lindring 12	Medelhögt ITT
VAS PPI	Signifikant effekt I på PPI, men inte VAS. NNT 2,7	Medelhögt
NRS 0–10 dagligen Totalbedömning	Signifikant effekt (7 till 5 på NRS) på 200 mg lamotrigin (0,01); 44% responders	Medelhögt Powerberäkning. ITT

Tabell 7.5.5 Blandade neuropatiska smärtor.

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Bone M 2002 [19]	RCT Crossover	Fantomsmärta Kv/Män: 4/15 14 fullföljde båda behandlingarna Medelålder: 56 (24–68) år. 18 (6–51) mån efter amputation	I: Gabapentin 2 400 mg. 2 x 6 v + 1 v wash-out. K: Placebo
Gordh T 2002 [20]	RCT Parallell	Posttraumatisk och postoperativ neuralgi >6 mån Kv/Män: 52/46 Medelålder: 49 (19–81) år	I: Gabapentin 2 357 (600–2 400 mg). 2 x 5 v + 3 v wash-out. K: Placebo
McCleane G 1999 [21]	RCT Parallell	Neuropatisk smärta 36 lamotrigin (45 år), 38 placebo (47 år), av 100 patienter Kv/Män: 39/35	I: Lamotrigin 200 mg 8 v. K: Placebo
Serpell MG 2002 [22]	RCT Parallell	Diverse neuropatiska smärtor (28% CRPS, 14% PHN, 9% rotsmärta) Kv/Män: 164/141 Medelålder: 57 (20–88) år	I: Gabapentin 900–2 400 mg. 1 v baseline, 8 v (varav 5 v upptitrering). K: Placebo

ADL = Activity of Daily Living; CRPS = komplext regionalt smärtsyndrom; I = interventionsgrupp;
ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; PID = Pain Intensity Difference;
PRS = Pain Rating Scale; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; VAS = visuell analogskala;
VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS (smärtintensitet) PID (skillnad) Sömn Depression ADL	Signifikant effekt I ($p=0,03$), men bara v 6. PID 3,2 för I, 1,6 för K. Ingen skillnad övriga utfallsmått	Medelhögt Hög kvalitet, men få patienter. Powerberäkning. ITT
VAS PRS Totalbedömning SF-36	Icke signifikant effekt på VAS (I: från 52 till 46, K: från 52 till 49; $p=0,17$). -50% på VAS 22 vs 8 patienter ($p=0,005$)	Högt Tillgång till opublicerad basdata. Power- beräkning. ITT
VAS dagligen 11 variabler	Ingen lindring. Ingen patient uppnådde minst 50% lindring	Medelhögt För låg dos?
VRS 0-10 dagligen Totalbedömning SF-36 SF-MPQ	Signifikant effekt ($p=0,048$). 21% vs 14% minskning av VRS (I: 7,1 till 5,6, K: 7,3 till 6,3). 21% vs 14% fick 50% effekt	Högt Symtom som inklusionsgrund. ITT

Tabell 7.5.6 Systematiska genomgångar, översiktsartiklar.

Författare År, referens	Studie- design	Patientpopulation	Intervention
Backonja MM 2002 [23]	Översikt RCT, ej RCT	Neuropatisk smärta	5 (+6) antiepileptiska läkemedel
Collins SL 2000 [24]	Metaanalys 23 RCT	PNS och PHN	Jämfört antidepressiva och antiepileptiska läkemedel avseende effekt och biverkningar
Finnerup NB 2002 [16]	Metaanalys	Central smärta vid stroke, ryggmärgsskada	Karbamazepin, lamotrigin, valproat, topiramet
Jensen TS 2002 [25]	Översikt RCT	Neuropatisk smärta	Karbamazepin, oxkarbazepin, fenotylin, gabapentin, lamotrigin, topiramet
McQuay HJ 1997 [26]	Metaanalys 20 RCT (av 34)	Neuropatisk smärta	Karbamazepin, fenotylin, klonazepam
Sindrup SH 2002 [27]	Översikt RCT och andra studier	Trigeminusneuralgi	Antiepileptiska läkemedel, baklofen och lidokain
Tremont- Lukats IW 2000 [28]	Översikt RCT, ej RCT	Neuropatisk smärta	13 antiepileptiska läkemedel
Wiffen P 2000 [29]	Metaanalys 23 RCT	Neuropatisk smärta	Karbamazepin, gabapentin, fenotylin, klonazepam

NNH = Number Needed to Harm; NNT = Number Needed to Treat; PHN = postherpetisk neuralgi;
PNS = polyneuropatisk smärta; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Resultat	Kommentarer
Anger NNT där möjligt	Karbamazepin effektivt vid trigeminusneuralgi (liksom lamotrigin), tveksamt vid PNS. Gabapentin effektivt vid PNS och PHN	T o m 2001
Anger NNT och NNH	NNT vid PNS för antiepileptiska läkemedel 2,7, för antidepressiva 3,4 (50% lindring), vid PHN 3,2 vs 2,1. NNH ungefär lika, men mer biverkningar antidepressiva	T o m 06-1999
Anger NNT där möjligt	Lamotrigin 44% responders vid stroke, ej effekt vid ryggmärgsskada där gabapentin och valproat är lika som placebo, men topiramamat bättre än placebo	T o m 03-2002
Anger NNT där möjligt	NNT vid PNS för fenotylin 2,1, karbamazepin 3,3, gabapentin 3,7, vid PHN för gabapentin 3,2, vid trigeminusneuralgi för karbamazepin 2,1, för lamotrigin 2,1, vid central smärta för karbamazepin 3,4 och signifikant för lamotrigin vid central smärta	T o m 2001
Beräknat NNT och NNH	Karbamazepin NNT 2,6 vid trigeminusneuralgi, 3,0 vid polyneuropatismärta. Fenotylin ingen effekt vid PNS	Hög kvalitet. T o m 02-1994
Anger NNT där möjligt	Karbamazepin bäst effekt (NNT 1,7). För övriga saknas RCT. Andra studier indikerar att övriga antiepileptiska läkemedel har viss effekt (t ex lamotrigin, oxkarbazepin, fenotylin, valproat, gabapentin)	T o m 09-2001
–	Effekt visad för karbamazepin och lamotrigin vid trigeminusneuralgi, för gabapentin vid PHN och PNS	T o m 08-2000
Beräknat NNT och NNH	Karbamazepin NNT 2,5 vid trigeminusneuralgi, 2,3 vid PNS. Gabapentin NNT vid PNS 3,8, vid PHN 3,2. Fenotylin vid PNS 2,1	Hög kvalitet. T o m 05-2000

Tabell 7.5.7 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Ahn SH, 2003 [30]	Smärta 2–36 mån efter ryggmärgsskada	Öppen. Okontrollerad
Cianchetti C, 1999 [31]	Central smärta vid multipel skleros	Öppen. Okontrollerad
Harke H, 2001 [32]	Olika neuropatiska smärtor	Komplicerad design
Houtchens MK, 1997 [33]	Central smärta vid multipel skleros	Öppen. Okontrollerad
Tai Q, 2002 [34]	Smärta efter ryggmärgsskada	50% bortfall
To TP, 2002 [35]	Smärta efter ryggmärgsskada	Retrospektiv genomgång

Referenser

1. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-30.
2. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.
3. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-9.
4. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251-2.
5. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes – a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:248-52.
6. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
7. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;62:285-8.
8. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-9.
9. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
10. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004;110:221-31.
11. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
12. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
13. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42.
14. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonnobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.

15. Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565-9.
16. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83.
17. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59:S48-55.
18. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56: 184-90.
19. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481-6.
20. Gordh T, Stubhaug A, Jensen TS, Kalso E, Larsson S, Luhr O. Gabapentin in chronic peripheral postoperative and posttraumatic pain. In: Abstracts 10th World Congress on Pain. Seattle. IASP Press; 2002.
21. McClean G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999;83:105-7.
22. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.
23. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59:S14-7.
24. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:449-58.
25. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6:61-8.
26. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess* 1997;1:i-iv, 1-135.
27. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002;18:22-7.
28. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-52.
29. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001133.
30. Ahn SH, Park HW, Lee BS, Moon HW, Jang SH, Sakong J, et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine* 2003;28:341-6; discussion 346-7.
31. Cianchetti C, Zuddas A, Randazzo AP, Perra L, Marrosu MG. Lamotrigine adjunctive therapy in painful phenomena in MS: preliminary observations. *Neurology* 1999;53:433.
32. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neu-

- ropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001;92:488-95.
33. Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:250-3.
34. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25:100-5.
35. To TP, Lim TC, Hill ST, Frauman AG, Cooper N, Kirsa SW, et al. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:282-5.

7.6 Tramadol

Tabell 7.6.1 Nociceptiv (muskuloskeletal och visceral) smärta.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Bennett RM 2003 [1] USA	RCT DB ITT	Fibromyalgi Kv/Män: 294/21	I: 48% K: 62%	I: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4 i 3 mån (158). K: Placebo i 3 mån (157)
Emkey R 2004 [2]	RCT Multicenter Dubbelblind ITT	Artros knä/höft Kv/Män: 209/97	ITT: 0,3%. 26% totalt, varav 13% i I pga biv	Alla: Coxib i stabil dos I: Celecoxib eller rofecoxib + tramadol/paracetamol- tablett, á 37,5/325 mg, 1–8 tablett/d i 3 mån (153). K: Celecoxib eller rofecoxib + placebo, 1–8 tablett/d i 3 mån (153)
Mullican WS 2001 [3] USA	RCT Multicenter ITT	Ländryggssmärta + artros Kv/Män: 286/176	ITT: 3 <i>PP</i> I1: 61 (20%) I2: 32 (21%)	I1: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4–6 i 8 d (309). I2: Kodein 30 mg + paracetamol 300 mg, 1–2 x 4–6 i 8 d (153). Rescue: Ibuprofen 400 mg

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
<p><i>Primära</i> Bortfall pga dålig effekt Antal ömma punkter</p> <p><i>Sekundära</i> VAS 0–100 NRS –1–4 (smärt- lindring) SF-36 Sleep Questionnaire</p>	<p>Dos 4±1,8 tabletter/d. 29% bortfall pga ingen effekt i I, 51% i K (p<0,001). I bättre beträffande VAS, smärtlindring, SF-36 (fysisk och total). Sömn ingen skillnad</p>	<p>Illamående, yrsel, klåda, huvudvärk</p>	<p>Högt</p>
<p>VAS 0–100 Pain Relief Score –1–4 WOMAC SF-36</p>	<p><u>VAS</u> I: –40% K: –30%. (p<0,05). Pain Relief Score, WOMAC och SF-36 I signifikant bättre än K</p>	<p>Illamående och kräkning: 5,9%. Förstoppning: 3,3%. Trötthet: 9,1%. Relaterat till I, inga >1% relaterade till K I I avbröt 13% pga biv</p>	<p>Högt</p>
<p>Smärtlindring 0–4 Smärta 0–3 Total Pain Relief (summan av skillnader i smärtintensitet)</p>	<p>>50% hade god till mycket god smärtlindring, lika mellan beh. Total Pain Relief 11–12 i båda, 40% av patienterna smärtlindrade. Andel rescue 21–30%, ingen skillnad mellan beh</p>	<p>I1: 71%, I2: 76%. <u>Trötthet</u> I1: 17% I2: 24%. <u>Förstoppning</u> I1: 11% I2: 21%. Trötthet och förstoppning signifikant vanligare i I2 än I1. 12% i I1 och 14% i I2 avbröt pga biv OBS! selekterat material till de som ej fick biv/ riskfaktorer för tramadol</p>	<p>Medelhögt</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.6.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Müller FO 1998 [4] Sydafrika	RCT DB Crossover ITT PP	Ländryggssmärta Kv/Män: 26/29	ITT: 0 4 pga att de ej återkom för beh 2 I1: 18% (avbröt pga beh- relaterade biv). I2: 16% (avbröt pga behrelaterade biv)	I1: Tramadol 50 mg 2 x 3 i 7 d (55). I2: Kodein 30 mg + paracetamol 500 mg 2 x 3 i 7 d (55)
Roth SH 1998 [5] USA	RCT DB "Enriched enrollment" ITT	Artros Kv/Män: 30/12	Öppen fas: 13 (22%) pga biverkningar. DB fas: 1 (2,4%)	Alla: NSAID. I1: NSAID + tramadol 50- 100 mg vid behov. 1-2 x 4-6, max 8/d i 13 d (21). I2: NSAID + placebo i 13 d (21)
Ruoff GE 1999 [6] USA	RCT ITT	Artros Kv/Män: 327/132	113 (24%)	Alla: Dostitrering till 200 mg/d. I1: 1 d titrering, 2 v beh (130). I2: 4 d titrering, 2 v beh (129). I3: 10 d titrering, 2 v beh (132). K: Placebo, 2 v beh (68)

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VRS 1–3 (smärta) VAS 0–10 (smärt- lindring) VAS 0–10 (sömn- kvalitet)	Ingen skillnad i effekt ITT eller PP	Illamående, yrsel, förstoppning (I2), somnolens, klåda (I1), kräkningar (I1), muntorrhet Biv 81% I2, vs 69% i I1 (signifikant) Kodein + paracetamol tolereras bättre än tramadol	Högt
VRS 0–3 (i vila och i rörelse) Tid till bortfall pga otillräcklig effekt	<u>VRS vila ingen/lätt smärta</u> I: 85% av patienterna K: 40% (p<0,05) <u>VRS rörelse ingen/ lätt smärta</u> I: 75% K: 32% (p<0,05)	<u>Öppen fas</u> GI 81%, centrala nerv- systemet 62%, hud 43% – illamående, kräkningar, trötthet, huvudvärk, yrsel, muntorrhet <u>DB fas</u> I: Förstoppning 45%, illamående 35%, trötthet 25%, yrsel 20%	Medelhögt
Biverkningar, förekomst + valör 1–3 Bortfall pga biverkningar	Bortfall pga biverkningar signifikant lägre vid 10 d titrering, Bortfall pga yrsel (0%), illamående (8–13%), biverkningar över huvud taget 31–15%	Se resultat	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.6.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Ruoff GE 2003 [7] USA	RCT DB ITT	Ländryggssmärta Kv/Män: 201/117	Före ITT: 4 I: 43% K: 52%	I: Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg, 1–2 x 4 i 3 mån (162) K: Placebo i 3 mån (160)
Schnitzer T] 1999 [8] USA	RCT 20 centra Öppen och DB "Enriched enrollment"	Artros knä Kv/Män: 147/89	37% i öppen fas, varav 19% pga biverkningar av tramadol. DB: 4 (2%) för ITT	I1: Tramadol 200 mg/d + naproxen 1 000 mg/d, minskat med 250 mg varannan vecka i totalt 8 v (117). I2: Placebo + naproxen 1 000 mg/d, minskat med 250 mg varannan vecka i totalt 8 v (123)
Schnitzer T] 2000 [9] USA	RCT 26 centra Öppen + DB "Enriched enrollment" ITT	Ländryggssmärta Kv/Män: 127/ 127	126 (33%) i öppen fas (pga biverkningar). <u>DB</u> I: 5 (4%) K: 6 (5%)	I: Tramadol 200–400 mg i 4 v (127). K: Placebo motsvarande mängd tabletter i 4 v (127). Ingen rescue

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100, Smärtlindring –1–4 SF-MPQ SF-36 Roland Disability Questionnaire Bortfall pga dålig effekt	Dos 4,2 tabletter/d. 19% bortfall pga ingen effekt i I, 37% i K ($p < 0,001$). I bättre beträffande VAS, smärtlindring, SF-36, antal responders, SF-MPQ	I: 23,6% K: 3,8%. <u>Bortfall pga biv</u> I: 18,6% K: 5,7%	Högt
VAS 0–100 MEND Naproxen responders vs non-responders stratifiering i randomiseringen och i analysen	Tillägg av tramadol 200 mg/d minskade naproxenbehovet med 46% (range 0–100%), signifikant skillnad. Signifikant fler kunde sluta med naproxen i I1 vs I2. MEND 221 mg vs 407 mg/d. Non-responders: Ingen skillnad. 58% i I1 slutade helt med naproxen, jämfört med 39% i I2, signifikant. Non-responders: Ingen skillnad	Illamående 27,3%, yrsel 20,6%, trötthet 15,1%, förstoppning 16,7%, huvudvärk 12,9%, 3 allvarliga biv pga ulcus, buksmärta, vänstersidig svaghet, nervositet Av alla som fick I1 avbröt 22% pga biv, 13% av I2 De som inte svarade på NSAID hade god effekt av tillägg med tramadol. Men man kan inte ersätta, utan kombinations- behandling krävs	Högt
VAS 0–10 Pain Relief –1–4 SF-MPQ Roland Disability Questionnaire Bortfall	Medeldos 242 mg. Signifikant fler avbröt K pga dålig effekt, 25 i I vs 72 i K. SF-MPQ och VAS signifikant lägre i I	Enrollment: 20,5% avbröt pga biv. DB: 4% avbröt pga biv <u>Totalt</u> Illamående: 16,8%, yrsel 14,5%, trötthet 14,2%, huvudvärk 11,8%	Högt Många avbryter, men av de som inte har biverkningar är I bättre än K

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.6.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Silverfield JC 2002 [10] USA	RCT Multicenter DB ITT	Artros knä och höft Kv/Män: 221/87	ITT: 0% PP: 11%, varav 14,2% i I	Alla: NSAID/coxib i stabil dos. I: Stabil dos NSAID/coxib + tramadol/paracetamol, á 37,5/325 mg, 1–2 tabletter 4 ggr/d i 10 d (197). K: Stabil dos NSAID/coxib + placebo, 1–2 tabletter 4 ggr/d i 10 d (111)
Wilder-Smith CH 1999 [11] Sydafrika	RCT Beh DB PP	Långvarig pankreatit med otillfredsställande analgesi Kv/Män: 7/23	5 (17%) i I2 pga missbruksbeteende	I1: Mixtur + intramuskulär injektion tramadol 80–1 920 mg/d (medel 840 mg) i 5 d (15). I2: Mixtur + intramuskulär injektion morfin 20–1 125 mg/d (medel 238 mg) i 5 d (15). Dosen ökades till VAS ≤20 eller intolerabla biverkningar uppträdde
Wilder-Smith CH 2001 [12] Sydafrika	RCT Crossover	Artros Kv/Män: 28/59	8 (tid, resor till sjukvård, compliance, uteblev till uppföljning)	I1: SR tramadol 100 mg x 2 upptitrering i 4 v + ordinarie NSAID (28). I2: SR kodein 60 mg x 2 upptitrering i 4 v + ordinarie NSAID (29). K: Ordinarie NSAID i 4 v (30)

biv = biverkningar; DB = dubbelblind; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat;
K = kontrollgrupp; MEND = Minimum Effective Naproxen Dose; NRS = numerisk skattningsskala;
NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel; PP = per protokolls-analys;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire;
SR = slow-release; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala;
WOMAC = Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VRS 0–3 (smärtintensitet) VRS –1–4 (smärtlindring) WOMAC	<u>Smärtintensitet</u> I: Från 2,4 till 1,4 K: Från 2,4 till 1,7 ($p < 0,001$). <u>Smärtlindring</u> I: –2,1 K: –1,7 ($p < 0,001$). WOMAC signifikanta förbättringar i I jämfört med K för smärta ($p < 0,01$), funktion ($p < 0,05$) och totalbedömning (0,01). Ej ledstelhet	I: Yrsel 11,7%, illamående och kräkning 26,4%, trötthet 7,1%, förstoppning 4,6%, klåda 6,1% <u>Avbröt pga biv</u> I: 12,7% K: 5,4%	Högt
VAS 0–100 (smärtintensitet, smärtlindring) Tarmfunktion Skattad missbrukstendens	VAS (intensitet) före beh ca 75 i båda grupper, <10 dag 5 Smärtlindring i I1: 50, I2: 70 före, >95 efter 5 d. Långsammare tarmfunktion av I2, ej av I1	20% (I1) respektive 20% (I2) biv (yrsel, huvudvärk, svettningar). 1 fall av myoclonus efter 900 mg I1 + TCA fulldos. Reversibelt efter dosminskning av I1 Viktigt med individuell dosering Metoklopramid till alla, inga laxativa	Medelhögt Små grupper, men välkontrollerad. Kort behandlingstid
VRS 0–4 (smärta i vila och rörelse) Sömnkvalitet Biverkningar	I1 och I2 bättre jämfört med K, utan skillnad mellan grupper, bättre sömn i båda grupper. Tramadol upptrerades till 300 mg/d, kodein till 180 mg/d	Förstoppning, illamående, trötthet, yrsel lika mellan grupper. Långsammare tarmfunktion för I2	Högt

Tabell 7.6.2 Neuropatisk smärta.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Harati Y 1998 [13] USA	RCT DB ITT	Diabetesneuropati Kv/Män: 53/78	ITT: 0%. 41 (31%) (9 + 1 pga biverkningar, 9 + 22 pga låg effekt)	I: Tramadol medeldos 210 mg/d i 42 d (65). K: Placebo i 42 d (66)
Harati Y 2000 [14] USA	Öppen uppföljning till ovan- stående	Diabetesneuropati Kv/Män: 49/68	32 (13 bi- verkningar, 4 ingen effekt, övriga blandat)	I: Tramadol 50– 400 mg/d i 6 mån (117)
Sindrup SH 1999 [15] Danmark	RCT Crossover PP	Polyneuropati Kv/Män: 11/17	17 (38%) (7 pga biverkningar, tramadol, 2 placebo, m m)	I: SR tramadol 200–400 mg/d i 4 v (43). K: Placebo i 4 v (40). Rescue: Paracetamol

DB = dubbelblind I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; NRS = numerisk skattningsskala;
PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SR = slow-release

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
NRS 0–4 (smärta) NRS –1–4 (smärtlindring) Medical Outcomes Study	Dos I 210 ± 110 mg/d. <u>Smärta</u> I: 1,4 (lätt–måttlig) K: 2,2 (måttlig–svår) (p<0,01). <u>Smärtlindring</u> I: 2,2 (måttlig) K: 0,9 (obetydlig) (p<0,01). Bättre fysisk och social funktion för I, ingen skillnad i övrigt	Illamående 23,1%, förstoppning 21,5%, huvudvärk 16,9%, somnolens 12,3% Alla randomiserade kvar i ITT-analysen	Högt
Smärta 0–4 Smärtlindring 0–4	Smärtlindring 2,5–2,6 oavsett tidigare behandling	Illamående, förstoppning, huvudvärk	Lågt för effekt, högt för compliance och biverkningar
Spontansmärta Beröringssmärta NRS 0–10 Responder (<50% av placebo NRS) Veckokonsumtion paracetamol Plasmakoncentration tramadol och metaboliter	Dos 364 (200– 400) mg. Spontan smärta I/K 4 vs 6, beröring 3 vs 5, paracetamol 0 vs 8 (p<0,001 för alla). NNT för ≥50% smärtlindring 4,3. Effekt troligen korrelerat till plasmakoncentration	Biv framgår ej Stort bortfall, mycket tekniska orsaker, endast PP-analys, ITT-analys saknas!	Medelhögt Få patienter

Tabell 7.6.3 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Bodalia B, 2003 [16]	Lägre frekvens biverkningar i kontrollgrupp (NRT) beroende på patientsektionen

Referenser

1. 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. *Am J Med* 2003;114:537-45.
2. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6.
3. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
4. Müller FO, Odendaal CL, Müller FR, Raubenheimer J, Middle MV, Kummer M. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998;48:675-9.
5. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
6. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999;19:88-93.
7. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25:1123-41.
8. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1370-7.
9. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000;27:772-8.
10. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97.
11. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-16.
12. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91:23-31.
13. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6.

14. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000;14:65-70.
15. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
16. Bodalía B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousins L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:142-9.

7.7 Botulinumtoxin

Tabell 7.7.1 Botulinumtoxin.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Childers MK 2002 [1]	RCT Dubbelblind Crossover	Piriformissyndrom Kv/Män: 10/0	1 (pga graviditet)	I: Btx-injektion 100 U x 1 (10). K: NaCl-injektion (10). Uppföljning efter 10 v
Foster L 2001 [2] USA	RCT Dubbelblind	Ländryggsmärta Kv/Män: 16/15	3	I: Btx-A-injektion 100 U/5 st (15). K: NaCl-injektion (16). Uppföljning efter 2 mån
Freund BJ 2000 [3] Kanada	RCT	Cervikogen HV Kv/Män: 15/11 (efter bortfall)	4 (under studien, kom ej till uppföljning)	I: Btx-A-injektion 100 U/5 st (15). K: NaCl-injektion (15). Uppföljning efter 4 v
Keizer SB 2002 [4] Neder- länderna	RCT Dubbelblind	Armbågssmärta Kv/Män: 21/19	I: 1 K: 2	I1: Btx-A-injektion 30–40 U (20). I2: Hohmanns operation (20). Uppföljning efter 2 år
Maria G 1998 [5] Italien	RCT	Långvarig analfissur Kv/Män: 10/20	3	I: Btx-A-injektion 20 U (15). K: NaCl-injektion (15). Uppföljning efter 4 mån

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–10 (intensitet) Muskelkramp Aktivitetsinskränkning Obehag	<u>VAS (intensitet)</u> I: -1,8 K: -0,3 (p<0,05). <u>Muskelkramp</u> I: -1,9 K: -0,2 (p<0,05). <u>Aktivitetsinskränkning</u> I: -2,0 K: -0,1 (p<0,05). <u>Obehag</u> Ingen skillnad	Inga	Högt Välgjord studie, men litet material
Responders (<50% VAS) OLBPQ	<u>Responders</u> I: 60% K: 12% (p<0,01). <u>OLBPQ</u> I: 67% K: 19% (p<0,05)	Inga	Medelhögt Avbruten i förtid pga att en forskare bytt arbete
VAS 0–10 Range of Motion	I förbättrad jämfört med start, ej skillnad mellan grupper	Inga	Medelhögt "Underpower"?
VAS 0–3 Sjukskrivning Greppstyrka Totalbedömning	Efter 2 år hade 5/40 ofta eller alltid ont. Ingen skillnad mellan grupperna	8 reinjicerades pga otillfredsställande resultat	Medelhögt
Defekationssmärta Fissurläkning Anal-manometri	I: Alla utläkta eller i läkning vid 4 mån. K: 10 fick Btx, 3 opererades, 2 läkte	Flatusinkontinens	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.7.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Ondo WG 2004 [6] USA	RCT Dubbelblind + öppen fas	Daglig HV Kv/Män: 49/11	Dubbelblind fas: 2 Öppen fas: 6	<u>Dubbelblind fas</u> I: Btx-A-injektion 200 U (30). K: Placebo-injektion (30). Uppföljning efter 12 v <u>Öppen fas</u> Btx-A-injektion 200 U (57). Uppföljning efter 12 v
Padberg M 2004 [7]	RCT Dubbelblind	Spännings-HV Kv/Män: 28/12	0	I: Btx-A-injektion 1 U/kg (19). K: Placebo-injektion (21). Uppföljning efter 12 v
Rollnik JD 2000 [8]	RCT Dubbelblind	Spännings-HV Kv/Män: 13/8	0	I: Btx-A-injektion (Dysport) 20 MU (11). K: Placebo-injektion (10). Uppföljning efter 3 mån
Schmitt WJ 2001 [9]	RCT Dubbelblind	Spännings-HV Kv/Män: 36/23	1	I: Btx-A-injektion 20 U (30). K: Placebo-injektion (29). Uppföljning efter 8 v
Schulte- Mattler WJ 2004 [10] Tyskland	RCT Dubbelblind, placebo- kontrollerad	Spännings-HV Kv/Män: 49/57	5	I: Btx-A-injektion (Dysport) 500 MU (53). K: NaCl 5 ml (54). Uppföljning 6 v
von Lindern JJ 2003 [11] Tyskland	RCT	Långvarig ansikts- smärta 90 patienter Kv/Män: Ingen uppgift	10	I: Btx-A-injektion 35 U (60). K: Placebo-injektion (30). Uppföljning efter 4 v

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Antal HV-fria dagar/ mån Totalbedömning Annan medicin för HV	<u>Dubbelblind fas</u> Ingen skillnad i HV-fria dagar mellan I och K <u>Öppen fas</u> Fler HV-fria dagar för dem som ingått i I och fått 2 Btx-injektioner	Lika mellan grupperna	Högt
Genomsnittlig smärta VAS 0–100 Smärtfria dagar HV-duration	Ingen skillnad	Inga påtagliga	Medelhögt Designad för positivt utfall, litet material
Anfallsfrekvens Intensitet Anfallsduration Rescuebeh Övriga symtom NHP Every Day Life Questionnaire Trycksmärtröskel TTP	Ingen skillnad mellan behandlingar	Ej redovisat	Medelhögt Litet material
VAS (smärta) WHYMPI Smärtfria dagar HV-duration Antal HV-tabletter	Ingen skillnad mellan behandlingar	Inga noterade	Medelhögt
VRS 0–4 (smärt- intensitet) HV-duration Total HV	Ingen skillnad mellan behandlingar	7 muskelsvaghet, 2 övriga	Högt
VAS 0–10 (smärta)	55/60 i I bättre. <u>VAS</u> I: –3,2 K: –0,4 ($p < 0,01$)	1 reversibel sväljningssvårighet och nedsatt ansiktsmimik	Medelhögt Dåligt beskriven placebogrupp, bortfall ej beskrivet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.7.1 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Wheeler AH 1998 [12] USA	RCT Dubbelblind	Myofasciell smärta	0	I1: Btx 50 U (11). I2: Btx 100 U (11). K: NaCl (11). Uppföljning efter 4 mån
Wheeler AH 2001 [13] USA	RCT Dubbelblind	Nacksmärta Kv/Män: 38/12	5 (10%)	Triggerpunktsinjektion med I1: Btx-A-injektion medel 231 U (25). I2: NaCl-injektion (25). Uppföljning efter 4, 8, 12, 16 v

biv = biverkningar; Btx-A = Botulinumtoxin A; BDI = Beck Depression Inventory; HV = huvudvärk;
NHP = Nottingham Health Profile; NPAD = Neck Pain and Disability Scale;
OLBPQ = Oswestry Low Back Pain Questionnaire; PPT = tryckömhät;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; TTP = Tenderness to Palpation (tryckömhät);
VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala; WHYMPI = West-Haven Yale Multidimensional Pain Inventory

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
NPAD PPT	Ingen skillnad mellan grupperna	2 övergående svaghet, 5 diffust obehag	Medelhögt Litet material, ej "dry needling" som kontroll
NPAD SF-36 BDI PPT	Båda grupper förbättrades, utan skillnad mellan grupper	Signifikant fler biv muskelsvaghet i l1	Högt

Tabell 7.7.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Cheshire WP, 1994 [14]	Få patienter
Freund BJ, 2000 [3]	Få patienter. Grupperna ej jämförbara beträffande VAS vid baseline
Jost WH, 2001 [15]	Fallserie
Naumann M, 2002 [16]	Ingen placebo
Nixdorf DR, 2002 [17]	Stort bortfall, 33%
Porta M, 2000 [18]	Grupper ej jämförbara beträffande VAS i baseline
Relja M, 2004 [19]	Ej RCT
Zermann D, 2000 [20]	Fallserie

Referenser

1. Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK. Botulinum toxin type A use in piriformis muscle syndrome: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:751-9.
2. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2001;56:1290-3.
3. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash associated neck pain [corrected] with botulinum toxin-A: a pilot study. *J Rheumatol* 2000;27:481-4.
4. Keizer SB, Rutten HP, Pilot P, Morré HH, v Os JJ, Verburg AD. Botulinum toxin injection versus surgical treatment for tennis elbow: a randomized pilot study. *Clin Orthop* 2002;125-31.
5. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338:217-20.
6. Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia* 2004;24:60-5.
7. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004;24:675-80.
8. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000;40:300-5.
9. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41:658-64.
10. Schulte-Mattler WJ, Krack P. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004;109:110-4.
11. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:774-8.
12. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. *Spine* 1998;23:1662-6; discussion 1667.
13. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain* 2001;94:255-60.
14. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59:65-9.
15. Jost WH. Botulinum toxin type B in the treatment of anal fissures: first preliminary results. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1721-2.
16. Naumann M, Yakovlev A, Durif F. A randomized, double-masked, crossover comparison of the efficacy and safety of

botulinum toxin type A produced from the original bulk toxin source and current bulk toxin source for the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* 2002;249:57-63.

17. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain* 2002;99:465-73.

18. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syn-

drome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000;85:101-5.

19. Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004;251 Suppl 1:I12-4.

20. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perispincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000;38:393-9.

7.8 Capsaicin

Tabell 7.8.1 Capsaicin som smärtlindrande behandling.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Frerick H 2003 [1] Tyskland	RCT Dubbelblind Multicenter ITT	Ländryggssmärta Kv/Män: 182/137	ITT: 0 PP: 70 (21,9%), varav 11 (3,4%) pga biv	I: Capsaicin-plåster 22 µg/cm ² 4–8 tim/d i 3 v (159). K: Placebo-plåster 4–8 tim/d i 3 v (160)
Mason L 2004 [2]	Systematisk översikt 16 RCT	Neuropatisk smärta (10 RCT). Muskuloskeletal smärta (6 RCT). 1 556 vuxna Ålder: 20–95 år		I: Capsaicin-kräm 0,075% 3–4 ggr/d i ≥6 v behandling (neuropatisk smärta) respektive 0,025% 3–4 ggr/d (muskuloskeletal smärta). K1: Placebo. K2: Annan beh
McCarthy GM 1992 [3] USA	RCT Dubbelblind	Reumatoid artrit eller artros med smärta i händerna Kv/Män: 13/8		I: Capsaicin-kräm 0,075% 4 ggr/d i 4 v. K: Placebo 4 ggr/d i 4 v
Petruzzi M 2004 [4] Italien	RCT Pilotstudie ITT	Munsveda Kv/Män: 36/14	0	I: Systemiskt oralt capsaicin 0,25% i 30 d (25). K: Placebo (25)

biv = biverkningar; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; NNH = Number Needed to Harm; NNT = Number Needed to Treat; NRS = numerisk skattningsskala; PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Andel responders (>30% respektive >50% smärtlindring) Aarhus Low Back Pain Rating Scale: NRS 0–10 (smärta nu, senaste veckan, värsta)	<u>Minskad smärta</u> I: 42% K: 31% ($p < 0,05$). <u>50% smärtlindring</u> I: 45% K: 24% ($p < 0,05$). <u>30% smärtlindring</u> I: 67% K: 49%. <u>Aarhus score</u> I 30% bättre än K	Hög compliance, 91% i I, 93% i K. Värmesensation i 90% i I, 50% i K. Klåda i 53–61% i I, 38–44% i K	Högt
50% smärtlindring (neuropatisk smärta) efter ≥ 3 v beh (muskuloskeletal smärta)	I bättre än K. NNT 8,1 för muskuloskeletal smärta. NNT för neuropatisk smärta 5,7	Bortfall pga biverkningar: I 13%, K 3%, 54% biverkningar totalt för I, 15% för K1. NNH för I = 2,5	Högt, både ingående studier och den systematiska översikten
VAS 0–100 (smärta)	Minskad smärta för patienter med artros (14 st). I: –55 mm K: –18 mm. Ingen skillnad för patienter med reumatoid artrit	Brännande känsla i I, övergående efter 1 v. Två avbröt pga detta	Medelhögt Få patienter
VAS 0–10 (smärta)	<u>VAS efter behandling</u> I: 5,8 K: 6,2 ($p < 0,05$)	Magsmärtor 32% i I, 0 % i K	Medelhögt Pilotstudie. 100% compliance

Tabell 7.8.2 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
McCleane G, 2000 [5]	Oklar rapportering av data

Referenser

1. Frerick H, Keitel W, Kuhn U, Schmidt S, Bredehorst A, Kuhlmann M. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain* 2003;106: 59-64.
2. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328: 991.
3. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 1992;19:604-7.
4. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004;33:111-4.
5. McCleane G. The analgesic efficacy of topical capsaicin is enhanced by glyceryl trinitrate in painful osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2000;4:355-60.

7.9 Övriga smärtlindrande medel

Tabell 7.9.1 Ketamin, dextrometorfan.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Eide PK 1997 [1] Norge	RCT Dubbelblind n-of-1	Neuropatisk smärta från tunga och svalg Kv/Män: 1/0	0	<u>Intravenös del</u> I: Ketamin (1). K: Placebo (1) <u>Tablett-del</u> I: Ketamin 60 mg x 6 varannan dag i 20 d (1). K: Placebo varannan dag i 20 d (1)
Enarson MC 1999 [2] Kanada	Annan – öppen safety	Perifer och central neuropati Kv/Män: 13/8	12	Öppen safety: Ketamin per os upptitrerad dos 40–500 mg/d, median 220 mg/d (21). Uppföljning 1 år
Haines DR 1999 [3] UK	RCT Crossover n-of-1	Neuropatisk smärta	0	I: Ketamin per os ≤100 mg/d i 3 v (9). K: Placebo i 3 v (9)
McQuay HJ 1994 [4] UK	RCT Crossover n-of-1	Behandlad refraktär neuropati, perifer och central Kv/Män: 7/12	7 (29,4%) (2 patienter innan crossover)	I1: Dextrometorfan 13,5 mg x 3 i 10 d (19). I2: Dextrometorfan 27 mg x 3 i 10 d (19). K: Placebo i 10 d (19)

biv = biverkningar; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100	<p><i>Intravenös del</i> I 50% reduktion av spontan- och sväljningssmärta, K ingen effekt</p> <p><i>Tablett-del</i> 8 av 10 2-dagarsperioder föredrogs I framför K, 2/10 perioder ingen skillnad</p>	Trötthet och yrsel vanligare för I	Högt Hög validitet för denna patient. Ingen uppgift om långtids-compliance
”Förbättring” eller avbrott pga biverkningar	3 kvar på behandling efter 1 år med god effekt, 1 kvar med tveksam effekt, 5 avbröt de första 5 d, sedan 4 pga ingen effekt, 4 pga biverkningar, 4 pga oklar effekt	Yrsel, psykomimetiska biv, bedövning i munnen	Lågt för effekt, högt för biverkningar
Smärtdagbok	3 av 9 svarade på behandling, dvs respons på öppen infusion innebär inte alltid effekt vid fortsatt blindad behandling	Yrsel, dåsigheit	Medelhögt
Smärta 0–3 Smärtlindring 0–4 VAS 0–100 (smärta, smärtlindring) VRS 0–7 Totalbedömning 0–4 MPQ	Ingen skillnad mellan behandlingar oavsett dos. Öppen behandling med klinisk uppföljning ingen effekt	9/19 respektive 7/17 hade diverse biv Risk för ”carryover”-effekt, låg dos	Högt för dosen

Tabell 7.9.2 Systemiskt klonidin.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Byas-Smith MG 1995 [5] USA	RCT Crossover PP	Diabetesneuropati Kv/Män: 17/32	8	<u>Del 1</u> I: Klonidin 0,1–0,3 mg/d i 3 v upprepat i 3 perioder (49). K: Placebo i 3 v upprepat i 3 perioder (49) <u>Del 2</u> Responders från del 1 deltog. I: I ytterligare 1 v i 4 perioder med maximalt tolerabel dos klonidin. K: Placebo i ytterligare 1 v i 4 perioder med maximalt tolerabel dos
Cohen KL 1990 [6] USA	RCT Crossover	Diabetesneuropati	0	I: Klonidin 0,1–0,2 mg/d per os i 4 v (16). K: Placebo i 4 v (16)
Zeigler D 1992 [7] USA	RCT Dubbelblind Crossover	Diabetesneuropati Kv/Män: 10/17	3	I: Klonidin-plåster 0,3 mg/d i 6 v (27). K: Placebo-plåster i 6 v (27). Öppen uppföljning: (2–3 mån) med reprovokation

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Smärtlindring 0–5 Deskriptiva symtom	<p><u>Del 1</u> 12/41 patienter var responders</p> <p><u>Del 2</u> 8/12 var responders genom båda delar, 20% mindre smärta för I jämfört med K</p>		Medelhögt
VAS	Båda grupper bättre än baseline, utan skillnad mellan behandlingar		Medelhögt
VRS (smärtlindring)	Ingen skillnad mellan I och K		Medelhögt

Tabell 7.9.3 Mexiletin.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Chiou-Tan FY 1996 [8] USA	RCT Dubbelblind Crossover PP	Neuropatisk smärta efter ryggmärgsskada	4 (27%)	I: Mexiletin 450 mg/d i 4 v (11). K: Placebo i 4 v (11)
Kemper CA 1998 [9] USA	RCT Dubbelblind Crossover	HIV-relaterad neuropati Kv/Män: 2/20	3 före behandling, totalt 4	I1: Mexiletin 600 mg/d i 6 v (17). K: Placebo i 6 v (18)
Kieburz K 1998 [10] USA	RCT 24 centra ITT	HIV-relaterad neuropati Kv/Män: 0/145	2 från ITT, 39 senare	I1: Mexiletin i 4 v, upp till 600 mg/d (48). I2: Amitriptylin upp till 100 mg/d i 4 v (46). K: Placebo i 4 v (49)
Wallace MS 2000 [11] USA	RCT Dubbelblind Crossover	Neuropatisk smärta (10 CRPS, 4 perifer neuropatisk smärta, 3 postherpetisk neuralgi, 3 rotskada) Kv/Män: 13/7	0	I: Mexiletin-tablett dostitrerat upp till 900 mg/d eller biverkningar i 10 d (20). K: Placebo i 10 d (20)

CRPS = komplext regionalt smärtsyndrom; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat;
K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire; POMS = Profile of Mood States;
PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; VAS = visuell analogskala;
VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
MPQ VAS (smärta)	Ingen effekt av någon av behandlingarna		Medelhögt
VAS 0–100 (smärta)	Ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna	Illamående, kräkningar, yrsel, buksmärter, sömnrubbing	Högt
VRS 0–12 (smärta) POMS General Health Self-Assessment Form	Inga signifikanta effekter på smärtan för någon intervention		Högt
VAS 0–100 (smärta) Allodyniarea Biverkningar Sensorisk testning för värme, kyla, beröring Plasmakoncentration SF-MPQ m fl	Mexilitin hade ingen signifikant effekt på någon variabel, utom för beröringsutlöst smärta	Illamående, sedering	Medelhögt

Tabell 7.9.4 Cannabinoider.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Maurer M 1990 [12] Schweiz	RCT Dubbelblind n-of-1	Smärta efter ryggmärgsskada	0	I1: Tetrahydrocannabinol 5 mg x 1 x 18 (1). I2: Kodein 50 mg x 1 x 18 (1). K: Placebo x 1 x 18 (1). Öppen uppföljning tetrahydrocannabinol 5 mg x 1
Notcutt W 2004 [13] UK	RCT Dubbelblind Crossover n-of-1	Blandade långvariga behandlings- refraktära smärtor, mest neuropati, varav 16 multipel skleros Kv/Män: 23/11	5	Initialt öppen dositering med aktivt läkemedel. Därefter dubbelblind. I1: THC 2 x 1 v (29). I2: Cannabidiol 2 x 1 v (29). I3: Kombination THC + cannabidiol 2 x 1 v (29). K: Placebo 2 x 1 v (29)
Svensen KB 2004 [14] Danmark	RCT Dubbelblind Crossover ITT	Multipel skleros med central smärta Kv/Män: 14/10	0	I: Dronabidol-tablett upp till 10 mg dag i 3 v (24). K: Placebo i 3 v (24)

BDI = Beck Depression Inventory; biv = biverkningar; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat;
K = kontrollgrupp; PPT = tryckömhets; QST = Quantitative Sensory Test (kvantitativ känselmätning);
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS (smärta natt, dag, morgon, efter dos) VAS (sömn) VAS (spasticitet)	I1 och I2 hade smärtlindrande effekt jämfört med K. I1 hade även effekt på spasticiteten		Medelhögt
VAS 0–10 (smärta) Sömnkvalitet BDI Trail Making Test Biverkningar General Health Questionnaire 28	Signifikant minskning av smärta, sömnkvalitet, livs- kvalitet, BDI, totalbedömning, för I1, I2 och I3 jämfört med K	Yrsel, trötthet, muntorrhet. Hög frekvens initialt, avtog under behandlingsperioden	Högt
VAS 0–10 (smärta) SF-36 QST PPT Vibrametri Allodyn	I hade en liten men signifikant smärtlindrande effekt beträffande VAS och SF-36. Ingen skillnad beträffande QST	Yrsel mer frekvent vid I. Totalt mer biv vid I än K	Högt

Tabell 7.9.5 Lokalanestetika topikalt och injicerat lokalt.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Creamer P 1996 [15] UK	RCT Enkelblind med blindad observatör	Artros knä Kv/Män: 6/14	0	I: Bupivakain-injektion 2,5 mg/ml 5 ml i knäleden (10). K: NaCl-injektion 5 ml i knäleden (10). Uppföljning 1 tim, 24 tim, 7 d
Galer BS 1999 [16] USA	RCT Dubbelblind Crossover ITT "Enriched enrollment"	Postherpetisk neuralgi Kv/Män: 18/14	ITT: 1 PP: 2 pga biverkningar	I: Lidokain-plåster 5% i 14 d (32). K: Placebo-plåster i 14 d (32)
Meier T 2003 [17] Tyskland	RCT Dubbelblind Crossover 3 centra	Perifer neuropatisk smärta med beröringsutlöst smärta Kv/Män: 30/28	18	I: Lidokain-plåster x 2 i 7 d. K: Placebo-plåster x 2 i 7 d. Alla: Ordinarie per os behandling

I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
NNT = Number Needed to Treat; PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde
VAS 0–100 (smärta) VRS 0–3 MPQ	VAS 1 tim (I: –45,5 mm, K: +3,5 mm), åter till baseline vid 24 tim respektive 7 d	Inga	Högt För kortvarig effekt, ej långvarig
Smärtlindring 0–5. När ≤ 2 avbröts beh och byte till andra behandlingsarmen skedde. Primärt utfallsmått var hur länge patienten kvar- stod på terapin utan byte	Patienter behöll I i >14 d, K i 3,8 d (signifikant)	Hudirritation vid applikationen, var lika mellan behandlingar	Högt För att patienter som svarar på lokal applikation har en verklig läkemedelseffekt
VAS 0–100 (ytlig smärta och allodyn- smärta) NNT för 30% smärtlindring	Signifikant minskning av spontan och allodynismärta i I jämfört med K. NNT för spontan smärta 3,6, för allodyn 5,0	Hudirritation och klåda, i ca 30%, lika mellan behandlingar Enligt poweranalys behövdes 42 patienter vid 40% skillnad mellan behandlingarna	Högt

Tabell 7.9.6 Sympatikusblockad.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Ferrante FM 1998 [18] USA	RCT Dubbelblind Crossover	Myofasciell smärta i huvud-skulder- regionen Kv/Män: 17/6	0	I1: Blockad av ganglion sfenopalatinum med 4% lidokain (23). I2: Triggerpunktsblockad med 1% lidokain (23). K1: Blockad av ganglion sfenopalatinum med NaCl (23). K2: Triggerpunkts-injektion med NaCl (23). Uppföljning 1 v
Fine PG 1994 [19] USA	RCT Dubbelblind Crossover	Långvarig ländryggssmärta Kv/Män: 4/4	2	I: Fentolamin-injektion 30 mg intravenöst. K: NaCl-injektion intravenöst. Uppföljning 1 v–?
Glynn CJ 1993 [20] UK	RCT Dubbelblind Crossover "Enriched enrollment"	CRPS Kv/Män: 20/13	3 (9%)	I: Atropin-injektion 0,6 mg i IVRB (30). K: NaCl-injektion i IVRB (3). Uppföljning 1 v eller till smärtans återkomst
Jadad AR 1995 [21] UK	Metaanalys 7 st RCT 1983–1992	Intravenös regional sympatiusblockad vid CRPS		6 st dubbelblinda crossover, 1 st parallell öppen. I: Guanetidin, droperidol, ketansetрин eller bretylium. K: NaCl, lidokain eller stellatumblockad

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100 (smärta) VAS 0–100 (smärt- lindring)	Initialt god men övergående effekt av I1. Ingen signifikant skillnad mellan I1 och K1, respektive mellan I2 och K2. Signifikant bättre smärtlindring av I2 än av I1	Ej beskrivet	Medelhögt
NRS 0–10 (smärta)	2 som fick I respektive K första gången fick långvarig smärtlindring och avbröt vidare medverkan. Ingen signifikant skillnad mellan beh		Medelhögt Få patienter, men välgjord
VRS 0–7 (smärta) Smärtilindring	Båda beh minskade smärtan tillfälligt, med snabb återgång till baseline. Ingen signifikant skillnad beträffande någon variabel mellan beh	1 patient avbröt pga smärta vid injektion	Medelhögt
Smärtintensitet Duration av smärt- lindring	I 4 studier ingen effekt av I, i 2 små studier positiv effekt av I. I en var bortfallet för stort för analys. Duration av CRPS framgår ej	Små patientmaterial. Varierande utfall	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.6 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Jadad AR 1995 [21] UK	RCT Dubbelblind Crossover	CRPS ("persistent pain"), exakt duration framgår ej Kv/Män: 8/2	ITT: 1 (10%) PP: 8	I1: Guanetidin-injektion 10 mg i 25 ml NaCl (arm) eller 20 mg i 50 ml NaCl (ben) som IVRB x 1 (9). I2: Guanetidin-injektion 30 mg i 25 (arm) eller 50 (ben) ml NaCl som IVRB x 1 (9). K: NaCl-injektion 50 ml i IVRB x 1 (9)
Price DD 1998 [22] USA	RCT Dubbelblind Crossover + retrospektiv analys	CRPS Kv/Män: 4/3 (dubbelblind)	0	I: Lidokain-injektion 15 ml 1% i ganglion stellatum (4) alternativt lumbalplexus (3). K: NaCl-injektion 15 ml 1% i ganglion stellatum (4) alternativt lumbalplexus (3). Uppföljning: 7 v Retrospektivt: Förekomst eller storlek av sympatikusblockad (temperatur eller Horners syndrom) är prediktivt för smärtlindrande effekt (41)
Raja SN 1991 [23] USA	RCT Öppen Crossover	CRPS (10 i övre och 10 i nedre extremitet) Kv/Män: Ingen uppgift	2	I1: Blockad av ganglion stellatum med bupivakain 2,5 mg/ml 10 ml (10) eller lumbalplexus 20 ml x 1 (10). I2: Intravenös NaCl-injektion (placebo) följt av fentolamin ≤25 (n=9) respektive ≤35 (n=9) mg x 1
Scrivani SJ 1999 [24] USA	RCT Crossover	Atypisk ansiktssmärta	0	I1: Fentolamin-injektion 30 mg intravenöst i IVRA (30). I2: Lidokain-injektion 100 mg intravenöst i IVRA (30). K: NaCl-injektion i IVRA

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100 (smärtlindring dagligen i 7 d) Duration av smärtlindring VAS, VRS (smärta och smärtlindring i 1 tim efter beh) Totalbedömning 0–4	1 blev smärtfri (I1) och fick ej fler beh. Av övriga 8 hade endast 1 längre beeffekt än 1 v (K). Ingen skillnad i beeffekt mellan beh beträffande någon variabel	Av 16 screenade patienter svarade 4 inte på öppen beh, två ville ej fortsätta pga biv (yrsel, hypotoni) trots god effekt av beh	Medelhögt Litet material, välgjord
Smärta Duration av smärtlindring Allodyn	Ingen signifikant skillnad mellan beh i omedelbar smärtlindring, signifikant längre duration av smärtlindring i I än K, 3 d 18 tim vs 20 tim. I medeltal 50% återgång till baseline efter 6 d	Visst obehag vid injektion	Medelhögt
VAS 0–100 (spontan-smärta) VRS 0–10 (smärta vid beröring, tryck, kyla)	2 hade total smärtlindring av NaCl i I2 (exkluderades). Det förelåg mycket god korrelation mellan svaret på I1 och I2, (0,95). 9 hade >50% smärtlindring, 9 hade <35%. Hos de som blev smärtlindrade varade effekten i 3–10 tim	Nästäppa, huvudvärk, lågt blodtryck och yrsel	Högt
VAS 0–10 (smärta)	Ingen patient fick smärtlindring efter I1 eller K. 16 patienter fick fullständig smärtlindring i I2 varav 12 i mer än 30 min, 2 i 2–3 d, 2 i 1 v	Inga	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.6 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Scudds RA 1995 [25] Kanada	RCT Dubbelblind	Långvarig muskel- smärta (fibromyalgi (42) och myofasciell smärta (19)). Stratifierade grupper Kv/Män: 53/8	3	I: Lidokain 4%, ca 5 ml, applicerat med bomullspinne mot ganglion sfenopalatinum under 30 min, 6 ggr på 3 v. K: Samma förfarande med NaCl. Uppföljning 4 v
Tramér MR 2002 [26] USA	RCT Dubbelblind "Enriched enrollment" Crossover ITT	CRPS (i övre eller nedre extremitet) Kv/Män: 9/12		I1: Reserpin-injektion 0,5–1 mg i 30–50 ml NaCl som IVRB x 1 (15). I2: Guanetidin-injektion 20–30 mg i 30–50 ml NaCl som IVRB x 1 (14). K: NaCl-injektion 30–50 ml som IVRB x 1 (12). Uppföljning varje vecka upp till 12 v
Tramér MR 2002 [26] UK	RCT Dubbelblind Crossover	Extremitets- smärta (neuropati, långvariga sår, överansträngning, Raynaud) Kv/Män: 11/12	2 (1 pga kvarvarande god effekt efter I1)	I1: Magnesiumsulfat 500 mg + lidokain 75 mg i 10 ml som IVRB (23). I2: Lidokain 75 mg i 10 ml som IVRB (23). I1 och I2 med >1 v intervall

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100 (smärta) Antal responders (VAS-reduktion med 30%) Huvudvärksfrekvens 0–5 VAS 0–100 (sömnkvalitet) State-Trait Anxiety Inventory BDI Tryckalometri (trycksmärttrösklar i ömma punkter)	21/58 var responders, utan skillnad mellan beh. Ingen signifikant skillnad i någon variabel mellan beh	Ej beskrivet	Högt Metodologiskt bra, något få patienter, men tydligt resultat
Smärtlindring i % Duration av smärtlindring Antal patienter med >50% smärtlindring (responders) Blodtryckspåverkan	Alla hade signifikant smärtlindring vid 30 min. Ingen signifikant skillnad mellan beh på gruppnivå	Blodtrycksfall efter I1 och I2	Medelhögt
VRS 1–5 (smärta i vila och rörelse) Duration av smärtlindring Effekt av behandling 1–5 NNT	Signifikant längre smärtlindringsduration efter I1, 22,8 vs 6,1. Mindre än 1 d duration NNT, 3,3	Lokal smärta efter injektion Värmekänsla (flush), signifikant mer i I1, NNH 2,3	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.6 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Wahren LK 1995 [27] Sverige	RCT Dubbelblind Crossover I samband med 10- årsuppföljning	CRPS (som 10 år tidigare haft god effekt av IVRB med guanetidin) Kv/Män: 4/3	0	<u>Ursprunglig studie (-79 – -82)</u> I: Guanetidin-injektion 30 mg i 40 ml NaCl i IVRB (7). Uppföljning 3 v–8 mån <u>Ny RCT</u> I: Guanetidin 40 mg som IVRB 1–2 (n=4) –3 (n=3) ggr. K: NaCl 40 ml i IVRB (6)

beh = behandling; CRPS = komplext regionalt smärtsyndrom; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; IVRB = intravenös regional blockad; K = kontrollgrupp; NRS = numerisk skattningsskala; PP = per protokolls-analys; QST = Quantitative Sensory Test (kvantitativ känselmätning); RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
QST VAS 0–10 (smärta)	3 hade god smärtlindring i 13–15 v (n=2) till 8 mån (n=1). 2 hade kortvarig (dagar) partiell smärtlindring, 2 hade ingen smärtlindring. 5/6 pat hade god (halverad smärta) men kortvarig (dagar) smärtlindring efter NaCl. Patienter kunde inte gissa rätt på vilken beh de fått	1 hade smärta vid injektion Av de få patienter som svarat bra på beh har en del en långvarig effekt	Medelhögt

Tabell 7.9.7 Lokala steroidinjektioner.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Barnsley L 1994 [28] Australien	RCT Dubbelblind	Cervikal led- smärta efter whiplash-trauma Kv/Män: 25/16	1	I1: Betametason-injektion 5,7 mg (1 ml) intraartikulärt (21). I2: Bupivakain-injektion 5 mg (1 ml) intraartikulärt (20). Uppföljning: Återbesök 2 v och 12 v. Telefonkontakt varje vecka till återgång till 50% av tidigare smärta i 20 v
Blair B 1996 [29] USA	RCT Dubbelblind	SKuldsmärta pga inklämning av vävnader Kv/Män: 32/8	0	I: Triamcinolon-injektion 40 mg + lidokain 40 mg (totalt 6 ml). K: Lidokain-injektion 60 mg (6 ml). Alla: Fysioterapeutisk aktivering. Uppföljning var 4:e vecka, i 12–55 v
Buchbinder R 2004 [29,30]	RCT Dubbelblind	Smärtande axel Kv/Män: 37/9	4 i K pga ökad smärta	I: Metylprednisolon-injektion 40 mg (1 ml) + NaCl 30–90 ml i axelleden (25). K: Placebo-injektion (röntgenkontrastmedel) 6 ml (21). Rescue: Paracetamol + kodein. Ingen fysioterapi. Uppföljning 3, 6, 12 v efter injektion
Caborn D 2004 [31] USA	RCT Enkelblind Multicenter ITT	Artros knä Kv/Män: 123/93	ITT: 3 (1,4%) PP: 41 (18,8%). Vid 26 v 26% respektive 33% bortfall pga biv respektive ingen effekt	I1: Hyaluronsyra-injektion intraartikulärt 1 g/v i 3 v (113). I2: Triamcinolon-injektion 40 mg intraartikulärt 1 g/v i 3 v (102). Rescue: Paracetamol 4 g/d. Uppföljning efter 4 v, 3 och 6 mån

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Tid till 50% av preinjektionssmärta VAS 0–100 (smärta) MPQ	Mediantid till återgång 3 d. Ingen skillnad i effektduration mellan I1 och I2. (Lätt för patienter att identifiera tidpunkten). Enstaka patienter mycket långvarig effekt, sannolikt ej beroende på beh, enligt författarna	Inga	Högt Mycket väldiagnostiserade
VRS 0–3 (smärta) ADL (förmåga att stoppa handen i bakfickan, tvätta armhålan, sköta toalettbesök, vardera 0–2)	Efter 4 v hade 15 i I inget impingement, mot 4 i K (signifikant). Signifikant lägre smärta, ca 50%, i I jämfört med K. Ingen skillnad beträffande ADL	Inga	Högt
Shoulder Pain and Disability Index 0–9 Problem Elicitation Technique NRS 0–10 (smärta)	Smärta och Shoulder Pain and Disability Index 50% reduktion för I jämfört med K vid 3 och 6 v (signifikant). Problem Elicitation Technique ingen skillnad	Smärta i leden 48 tim efter injektion	Högt Röntgenkontroll av injektionsläge
VAS 1–100 (smärta) WOMAC	I1 signifikant bättre beträffande VAS, WOMAC ca 50%	Smärta efter injektion	Medelhögt Ingen kontrollgrupp utan injektion

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.7 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Gaffney K 1995 [32]	RCT	Artros knä (totalt 84) Kv/Män: 60/24	1,5%	I: Triamcinolon-injektion 20 mg intraartikulärt. K: Placebo-injektion intraartikulärt. Uppföljning efter 1 och 6 v
Pyne D 2004 [33] GB	RCT Dubbelblind	Artros knä Kv/Män: 44/13	0	I1: Triamcinolon-injektion 20 mg intraartikulärt x 1 (29). I2: Metylprednisolon-injektion 40 mg intraartikulärt x 1 (28). Analgetika som vanligt. Uppföljning 3 och 8 v efter injektion
Ravaud P 1999 [34]	RCT Dubbelblind för I1 ITT PP	Artros knä (totalt 98) Kv/Män: 66/32	ITT: 7% PP: 23%	I1: Cortivazol-injektion 3,25 mg intraartikulärt. I2: Ledlavage med NaCl. I3: I1 + I2. K: Placebo-injektion intraartikulärt. Uppföljning efter 4, 24 v
Stahl S 1997 [35] Israel	RCT	Långvarig epikondylalgi Kv/Män: 14/46	0	I: Metylprednisolon-injektion 40 mg (1 ml) + lidokain 10 mg (1 ml). K: Lidokain-injektion 10 mg (1 ml) + NaCl 1 ml. Alla pågående NSAID
Tascioglu F 2003 [36] Turkiet	RCT Öppen med blindad observatör	Artros knä (>5 år) Kv/Män: 60/0	5 (8,8%)	I1: Hyaluronsyra-injektion 15 mg intraartikulärt 1 g/v i 3 v (30). I2: Metylprednisolon-injektion 40 mg intraartikulärt, 1 g/v i 3 v (30). Rescue: Paracetamol. Uppföljning 4 v, 3 och 6 mån efter injektion

ADL = Activity of Daily Living; beh = behandling; HAQ = Health Assessment Questionnaire;
I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
NRS = numerisk skattningsskala; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel;
PP = per protokolls-analys; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala;
VRS = verbal skattningsskala; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–100 (smärta) Gångsträcka på 1 min HAQ VRS (totalbedömning: sämre, lika, bättre)	Smärta: I bättre vid 1 v, ej 6 v. Beträffande gångsträcka och HAQ ingen skillnad mellan beh. Totalbedömning: I bättre vid 1 v, ej 6 v	Ej angivet	Medelhögt
VAS 0–100 (smärta) Lequesne Tid vid trappgång Totalbedömning (sämre, lika, bättre)	Båda grupper signifikant bättre vid 3 v, I1 signifikant bättre än I2. Vid 8 v hade I2 fortfarande effekt, I1 var åter till baseline. Lequesne och trappgång ingen skillnad mellan beh	Inga noterade	Högt
VAS 0–100 (smärta) Lequesne Totalbedömning	Beträffande VAS var I1–I3 25–50% bättre än K vid 4 och 24 v. (I3 bäst). Lequesne: ingen skillnad. Total- bedömning I1–I3 bättre än K vid 4 v (I3 bäst)	Inga noterade	Högt
VRS 0–4 för vilken aktivitetsnivå som var möjlig utan smärta NRS 0–10 (smärta)	Efter 6 v var I signifikant bättre än K, ingen skillnad vid 3 respektive 12 mån. Alla var bättre efter 12 mån, naturalförlopp. Kortvarig övergående förbättring som ej påverkar natural- förloppet	1 med ansiktsflush inom 24 tim efter I	Högt
VAS 0–100 (smärta i vila, belastning, rörelse) Lequesne	Smärta vid belastning och rörelse bättre efter 4 v och 3 mån för I1 och I2, ej signifikant mellan beh, vid 6 mån åter till baseline. Minskning med 30–50%. Lequesne: I1 och I2 bättre vid 4 v, 3 mån, ej vid 6 mån. Vid 3 mån var I1 bättre än I2 (signifikant)	Smärta efter injektion (I1: 6, I2: 5)	Medelhögt Saknas kontrollgrupp utan injektion

Tabell 7.9.8 Glukosamin.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Chevallard M 1993 [37] Italien	RCT Dubbelblind	Artros knä Kv/Män: 30/10	5 (12,5%)	I: Glukosamin-injektion i knäleden 2 ggr/v i 11 v (20). K: Placebo-injektion i 11 v (20). Uppföljning 1 mån
Cibere J 2004 [38] Kanada	RCT Dubbelblind 4 centra ITT	Artros knä Patienter med pågående glukosaminbeh Kv/Män: 79/58	ITT: 0 PP: 3	I: Placebo i 6 mån (71). K: Fortsatt glukosamin per os i 6 mån (66)
Houpt JB 1999 [39] Kanada	RCT Dubbelblind ITT	Artros knä Kv/Män: 62%/38%	ITT: 17 (14,4%)	I: Glukosamin 1 500 mg/d i 8 v (46). K: Placebo i 8 v (55). Rescue: Paracetamol <4 g/d. Öppen uppföljningsfas 21 v
Hughes R 2002 [40] UK	RCT Dubbelblind ITT	Artros knä Kv/Män: 54/26	6,2%	I: Glukosamin 1 500 mg/d i 6 mån (40). K: Placebo i 6 mån (40). Alla: Kvarstod på tidigare NSAID
McAlindon TE 2000 [41] USA	Metaanalys av glukosamin och kondroit- insulfat (kondroit- insulfat ej analyserat i denna tabell)	Artros knä/höft RCT Dubbelblind Placebokontroll 4 v beh		I: Glukosamin per os (6 RCT). K: Motsvarande placebo

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–10 (smärta) Funktionsindex Mängd rescue (NSAID)	I signifikant bättre än K för samtliga variabler		Medelhögt
Andel patienter med "flare" (definierad försämring) Mängd analgetika WOMAC Smärta	42% i I och 46% i K fick "flare" under studieperioden (ej signifikant). Inte heller skillnad beträffande någon annan variabel. För patienter som haft effekt av glukosaminbeh finns ingen orsak att fortsätta med denna	Inga	Högt
WOMAC NRS 0–4	Ingen signifikant skillnad, tendens till bättre effekt i I	Ca 12%, framför allt gastrointestinala. 47 patienter per grupp gav tillräcklig power enligt analys	Medelhögt
VAS 0–100 (smärta) WOMAC MPQ Totalbedömning	Ingen signifikant skillnad mellan beh	Inga rapporterade	Medelhögt
Smärta (2 RCT) Lequesne (3 RCT) WOMAC (1 RCT) Rörlighet (1 RCT)	Sammanvägda data tyder på en klart signifikant effekt av måttlig till stor grad av I jämfört med K vid artrossmärta. Dock är ingående studier av varierande metodologisk kvalitet		Högt Flera av artiklarna ingår separat [39,42,43], då uppgifterna i originalartikel och metaanalys inte alltid överensstämmer

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.8 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Müller- Fassbender H 1994 [44] Tyskland	RCT Dubbelblind ITT 2 centra	Artros knä Kv/Män: 95/104	ITT: 9% PP: 9,5%	I1: Glukosaminsulfat 500 mg x 3 i 4 v (100). I2: Ibuprofen 400 mg x 3 i 4 v (99)
Noack W 1994 [42] Tyskland	RCT Dubbelblind Multicenter	Artros knä Kv/Män: 151/101		I: Glukosamin 1 500 mg/d i 4 v (126). K: Placebo i 4 v (126)
Pavelka K 2002 [45] Tjeckien	RCT Dubbelblind ITT	Artros knä Kv/Män: 157/45	ITT: 0 PP: 40,1%	I: Glukosamin-tablett 1 500 mg/d i 3 år (101). K: Placebo i 3 år (101)
Reginster JY 2001 [46] Belgien	RCT Dubbelblind ITT	Artros knä Kv/Män: 162/56	ITT: 0 PP: 33 respektive 36%	I: Glukosamin-tablett 1 500 mg/d i 3 år. K: Placebo i 3 år
Reichelt A 1994 [43] Tyskland	RCT Dubbelblind Multicenter ITT	Artros knä Kv/Män: 101/54		I: Glukosamin-injektion 1 500 mg intramuskulärt 2 ggr/v i 6 v (79). K: Placebo (76)
Richy F 2003 [47] Frankrike	Metaanalys av glukosamin och kondroitin (kondroitin- insulfat ej analyserat i denna tabell)	Artros knä RCT Placebokontroll	4,3–42,5% ITT i 5/7 RCT	7 RCT rörde glukosamin med totalt 1 020 patienter
Rindone JP 2000 [48] USA	RCT Dubbelblind	Artros knä	6 (5,9%)	I: Glukosamin 1 500 mg/d i 2 mån (49). K: Placebo (49)

beh = behandling; biv = biverkningar; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat;
K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NRS = numerisk skattningsskala;
NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel; PP = per protokolls-analys;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala;
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
Lequesne (0–34) Antal responders Biverkningar	Båda beh sänkte Lequesne >6 poäng. Ingen skillnad i andel responders mellan I1 (48%) och I2 (52%)	Signifikant fler biv i I1 (35%) än i I2 (6%), framför allt gastrointestinala	Högt
Lequesne Totalbedömning Biverkningar	Lequesne signifikant bättre i I1 (I: –3,2 skalsteg K: –2,2 skalsteg (p<0,05))		Högt
Lequesne WOMAC Ledspringehöjd	Ingen skillnad i WOMAC mellan beh, Lequesne signifikant lägre i I. Ledspringe- höjden ökade i I, minskade i K (PP)	Lika mellan beh	Högt
Lequesne	Smärtan minskade med 35% i I, 8% i K	Vanligt, men lika mellan I och K	Högt
Lequesne Totalbedömning Biverkningar	Lequesne signifikant bättre i I (I: –3,3 skalsteg, K: –2,0 skalsteg (p<0,05)). Andelen responders I: 55%, K: 33%		Medelhögt
Lequesne (3 RCT) WOMAC (2 RCT) VAS (4 RCT)	Data ej sammanvägda för respektive läke- medel. Kvalitetsscore 4–5/5. I 5 RCT var aktiv beh mer effektiv än placebo, i två var det ingen skillnad		Högt Flera av artiklarna ingår separat, då uppgifterna i originalartikel och metaanalys inte alltid överensstämmer
NRS 0–10 (smärta i vila och rörelse)	Ingen skillnad i smärta i vila eller rörelse från baseline eller mellan beh	6 avbröt pga biv (2 i I, 4 i K)	Medelhögt

Tabell 7.9.9 Kondroitinsulfat.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Bourgeois P 1998 [49]	RCT Dubbelblind	Artros knä Kv/Män: 97/31	0	I1: Kondroitinsulfat 1 200 mg x 1 i 3 mån (40). I2: Kondroitinsulfat 400 mg x 3 i 3 mån (43). K: Placebo i 3 mån
Bucsi L 1998 [50]	RCT Dubbelblind	Artros knä Kv/Män: 51/34 Totalt 80 PP	5 (6%)	I: Kondroitinsulfat 800 mg/d per os i 6 mån (36). K: Placebo i 6 mån (44). Rescue: Paracetamol
Mazieres B 2001 [51] Frankrike	RCT Dubbelblind ITT	Artros knä Kv/Män: 75%/25%	ITT: 2 PP: 12%	I: Kondroitinsulfat 1 g/d i 3 mån (63). K: Placebo i 3 mån (67). Uppföljning efter 6 mån
McAlindon TE 2000 [41] USA	Metaanalys av glukosamin och kondroit- insulfat (glukosamin ej analyserat i denna tabell)	Artros knä/höft RCT Dubbelblind Placebokontroll 4 v beh		I: Kondroitinsulfat per os (7 RCT) eller intramuskulärt (2 RCT). K: Motsvarande placebo

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
Lequesne VAS 0–100 (spontan- smärta) Mängd NSAID Totalbedömning	Lequesne minskade 10% i K, 40–45% i I1 och I2 (p<0,01). Smärta minskade med 50% i I1 och I2, med 20% i K (p<0,05). Totalbedömning bättre i I1 och I2 jämfört med K (p<0,01). Ingen signifikant skillnad i NSAID-konsumtion	Gastrointestinala, 10–20%, lika mellan alla beh	Högt Artikel publicerad som supplement
Lequesne VAS 0–100 (spontan- smärta) Gångtid 20 m Paracetamolkonsumtion Totalbedömning	VAS sjönk med 36% i I och 12% i K efter 3 mån, 43% respektive 3% vid 6 mån (p<0,05). Gångtiden sjönk i I, ej i K (p<0,05). Lequesne sjönk i I, ej i K (p<0,05). Ingen skillnad i paracetamolkonsumtion	Ej konsekvent registrerat	Medelhögt Artikel publicerad som supplement
Lequesne	Icke signifikant förbättring i I vid 3, 5 och 6 mån, vid 4 mån signifikant bättre i I för alla delmoment i Lequesne	Gastrointestinala och luftvägssymtom, signifikant mer i I än i K	Högt
Smärta (5 RCT) Lequesne (2 RCT) Mängd NSAID (1 RCT) Rörlighet (1 RCT)	Sammanvägda data tyder på en klart signifikant effekt av måttlig till stor grad av I jämfört med K vid artrossmärta. Dock är ingående studier av varierande metodologisk kvalitet	Överlappning med andra metaanalysen och egen analys, varierande bedömning	Högt Flera av artiklarna ingår separat [49,50,52], då uppgifterna i originalartikel och metaanalys inte alltid överensstämmer

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.9 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Richy F 2003 [47] Frankrike	Metaanalys av glukosamin och kondroitin- sulfat (glukosamin ej analyserat i denna tabell)	Artros knä RCT Placebokontroll		8 RCT rörde kondroitinsulfat i doser om 200–2 000 mg/d med 3 mån till 1 års behandling (totalt 755 patienter)
Rovetta G 2004 [53] Italien	RCT	Artros händer Kv/Män: 22/2	0	I1: Kondroitinsulfat 800 mg/d + naproxen 500 mg/d i 2 år (12). I2: Naproxen 500 mg/d i 2 år (12). Rescue: Naproxen vid behov
Uebelhart D 1998 [52] Frankrike	RCT Dubbelblind	Artros knä Kv/Män: 24/22	4 (8,7%) 2/grupp	I: Kondroitinsulfat 800 mg/d i 1 år. K: Placebo. Rescue: Paracetamol
Uebelhart D 2004 [54] Frankrike	RCT Dubbelblind Multicenter ITT	Artros knä Kv/Män: 89/21	ITT: 10 (8,3%) PP: 36 (30%)	I: Kondroitinsulfat-tablett 800 mg/d i månad 1–3 och 7–9 under 1 år (60). K: Placebo (60). Rescue: Paracetamol ≤4 g/d. Uppföljning 12 mån
Åkermark C 1995 [55] Sverige	RCT 2 centra	Epikondylalgi Kv/Män: 29/31	5	I: Kondroitinsulfat-injektion 50 lokalt varje vecka i 5 v. K: Placebo. Uppföljning 6 mån

biv = biverkningar; I = interventionsgrupp; ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp;
NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel; PP = per protokolls-analys;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar Kommentarer	Bevisvärde Kommentarer
VAS (smärta) (8 RCT) Lequesne (7 RCT) Ledspringehöjd (2 RCT) NSAID-förbrukning (4 RCT)	Lågt bortfall, 5 RCT hade ITT-analys. Kvalitetsscore varierande mellan 3 och 5/5 (en gick ej att scora)		Högt Flera av artiklarna ingår separat, då uppgifterna i originalartikel och metaanalys inte alltid överensstämmer
Dreisers algofunktionella index Totalbedömning Röntgenologiska förändringar	Dreisers algo- funktionella index: I1 signifikant bättre än I2. Totalbedömning: I1 signifikant bättre än I2. Röntgen: I1 mindre förändringar än I2	Ej redovisat	Medelhögt Litet material, välgjord med bra utfallsmått
VAS 0–10 (spontan- smärta) VAS 0–10 (rörlighet) Röntgenförändringar	VAS sjönk efter 12 mån med 1,6 i K, med 3,7 i I ($p < 0,05$). Rörligheten ökade med tiden utan skillnad mellan grupper. Röntgen: bromsad artrosutveckling i I	Ingen skillnad mellan behandlingar, gäller även blod-, lever- och njurvärden	Högt
Lequesne VAS 0–100 (smärta) Gångtid Totalbedömning 0–3 Paracetamolkonsumtion Röntgen	Lequesne reducerades med 36% i I, 23% i K (signifikant). VAS sjönk med 42% i I och 25% i K (signifikant). Gångtiden förkortades signifikant i I jämfört med K. Total- bedömning var signifikant bättre för I än för K. Ledspringe- höjden på röntgen bibehölls bättre i I än i K	4–6% gastrointestina l biverkningar i både I och K	Högt Artikeln publicerad som supplement
Antal patienter med behandlingssvikt, dvs där status var försämrat eller oförändrat VAS 0–100 (smärta vid daglig - aktivitet)	I signifikant minskad smärta vid aktivitet och ledextension jämfört med K i upp till 12 v, då K också förbättrats. Likaså för antal antal patienter med behandlingssvikt (I: 13%, K: 40%)	13 i I och 5 i K hade smärta vid injektionsstället	Högt

Tabell 7.9.10 Invasiva metoder.

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Buttermann GR 2004 [56] USA	RCT Öppen	Lumbal diskdegeneration, fusionskandidater Kv/Män: 114/57	3 mån: 0%. 4–6 mån: 40% i I1, 80% i I2. 12 mån: 60% i I respektive 88% i K	I1: Diskografi + betametason- injektion $9 \pm 4,4$ mg på 2–3 disknivåer. I2: Diskografi enbart. Uppföljning efter 1–3 och 4–6 mån, 1–2 år. Subanalys för patienter med och utan inflammierade kotändplattor enligt magnetröntgenundersökning
Carette S 1991 [57] Kanada	RCT Dubbelblind ITT	Ländryggssmärta med fasettleds- smärta Kv/Män: 45/53	4 (4%)	I: Metylprednisolon-injektion 20 mg x 1 i varje smärtande fasettled (51). K: NaCl-injektion i varje smärtande fasettled (50). Alla: Paracetamol vid behov. Uppföljning 1, 3 och 6 mån
Castagnera L 1994 [58] Frankrike	RCT	Cervikal rizopati utan kompression Kv/Män: 12/12	0	Alla: Smärtprovokation med cervikal epidural injektion av NaCl före aktiv beh, avgjorde injektionsvolym för aktiv beh. I1: Steroid: Epidural triamcinolon- injektion (Lederspan) 66 ± 21 mg i lidokain 0,5% (14). I2: Steroid + morfin: Trimacinolon- injektion 63 ± 19 mg i lidokain 0,5% + 2,5 mg morfin epiduralt (10). Uppföljning i 12 (–48) mån

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS 1–10 (smärta) Ryggsmärta, refererad smärta Oswestry Disability Index Mängd analgetika Smärtteckning	I1 signifikant bättre beträffande alla variabler vid 1–3 mån. Därefter för högt bortfall för vidare analys. I1 hade patienter med inflammerad komponent enligt magnetröntgen i 68% en god effekt, jämfört med 17% för patienter utan inflammerad komponent	Inga redovisade	Medelhögt
VAS 0–10 (smärta) MPQ Smärtlindring 0–6 (mycket sämre–mycket bättre) SIP Andel responders	1 mån: 20 i I och 16 i K var responders, dvs upplevde stor eller mycket stor förbättring. Alla förbättrade jämfört med baseline, ingen skillnad mellan grupper. 3 mån: 17 i I och 13 i K var responders (ej signifikant). 6 mån: 21 i I och 7 i K var responders (signifikant). Dock fler i I som tagit paracetamol	Inga	Högt Injektion av steroid i fasettleader är av tveksamt värde vid fasettledssmärta i ländryggen
Smärtlindring i %, uppdelat i kategorier: 100=komplett, 75–99 utmärkt, 51–74 god, 25–50 måttlig, 1–24 dålig, 0 misslyckad	<u>Dag 3</u> I1: 78% upplevde utmärkt smärtlindring. I2: 80% upplevde utmärkt smärtlindring <u>3 och 12 mån</u> I1: 70% upplevde utmärkt smärtlindring, I2: 71,4% utmärkt smärtlindring. Flertalet behövde ej analgetika. De 16 som ej var pensionerade återgick i arbete. 3 fick ej smärtlindring (de som ej kunde smärtprovoceras med NaCl)	Morfin gav klåda (9), illamående (4), yrsel (3)	Medelhögt Tveksam kontroll vad gäller effekt av steroid

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.10 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Khot A 2004 [59] UK	RCT 120	Långvarig ländryggssmärta	0	I: Steroid-injektion i disk (metylprednisolon). K: NaCl i disk. Uppföljning 1 år
Kikuchi A 1999 [60] Japan	RCT Dubbelblind Oblindad oberoende behandlare	Postherpetisk neuralgi Kv/Män: 13/11	4 (16,7%)	I1: Metylprednisolon-injektion 60 mg epiduralt 1 g/v i 4 v (15). I2: Metylprednisolon-injektion 60 mg intratekalt 1 g/v i 4 v (14). Uppföljning efter 1 v och 24 v
Kotani N 2000 [61] Japan	RCT Multicenter Blindat för forskare	Postherpetisk neuralgi Kv/Män: 132/138	7 (2,5%)	I1: Metylprednisolon-injektion 60 mg + lidokain 90 mg (totalt 4 ml) epiduralt 1 g/v i 4 v (89). I2: Lidokain-injektion 90 mg (totalt 3 ml) epiduralt 1 g/v i 4 v (91). K: Ingen injektion. Alla: Diklofenak per os, max 200 mg/d. Uppföljning efter beh, efter 4 v, 1 och 2 år

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS Oswestry Disability Index	Ingen skillnad mellan I och K vid uppföljning 1 år	Inga	Högt
VAS 0–10 (spontan smärta) VAS 0–10 (berörings- utlöst smärta) Smärtlindring 0–100% Antal responders >50% smärtlindring Storlek av smärtande område och av område med beröringsutlöst smärta Sp-IL-8 vid varje injektion (även 50 friska kontroller) Magnetrontgen ryggmärg	I2 signifikant bättre än I1 beträffande alla parametrar, 12 responders i I2, 2 i I1. Sänkning av alla smärtvariabler, sänkning av Sp-IL-8 hos I2	Inga	Högt Väl genomförd studie. Bra med sensoriska utfallsmått förutom skalor
VAS 0–10 (spontan smärta) VAS 0–10 (berörings- utlöst smärta) Smärtlindring 0–100% Antal responders >50% smärtlindring Storlek av smärtande område och av område med beröringsutlöst smärta Sp-IL-8 vid varje injektion (även 50 friska kontroller) Magnetrontgen ryggmärg	Antal responders var 90% i I1, 15% i I2 och <5% i K, omedelbart efter beh, och vid samtliga uppföljningar. Smärta var 70% lägre och smärtande områden var 50% mindre vid behslut och alla uppföljningar för I1 jämfört med I2, K ($p < 0,01$). Diklofenakför- brukningen var 70% lägre i I1, 20% lägre i I2, oförändrad i K vid 4 v. Sp-IL-8 var signifikant förhöjda hos patienter, reducerade med 50% i I1 vid 4:e injektionen. Magnetrontgen rygg- märg vid 1 och 2 år visade inga patologiska förändringar	Inga	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.10 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Liertz P 2004 [62]	RCT Dubbelblind	Långvarig ländryggs- smärta Kv/Män: 18/18	4 (2 per grupp)	Inför sjukgymnastik epidural injektion: I1: Ropivakain 2 mg/ml, 10 ml, 2 ggr/v i 4 v (20). I2: Bupivakain 1,25 mg/ml, 10 ml, 2 ggr/v i 4 v
Lilius G 1989 [63] Finland	RCT Enkelblind	Ländryggssmärta Kv/Män: 61/48	0	I1: Kortison-injektion + lokalanestetika i fasettleder (28). I2: Kortison-injektion + lokalanestetika perikapsulärt (39). K: NaCl-injektion i 2 fasettleder (42). Uppföljning 2 och 6 v, 3 mån
Lilius G 1990 [64] Finland	RCT Enkelblind	Ländryggssmärta Kv/Män: 61/48	0	I1: Kortison-injektion + lokalanestetika i fasettleder (28). I2: Kortison-injektion + lokalanestetika perikapsulärt (39). K: NaCl-injektion i 2 fasettleder (42). Uppföljning 1 år
Rauck RL 1993 [65] USA	RCT Dubbelblind Crossover Med öppen uppföljning	CRPS	0	Epiduralkateter cervikalt eller lumbalt, i vilken gavs: I1: Klonidin-injektion 300 µg epiduralt x 1 (26) I2: Klonidin-injektion 700 µg epiduralt x 1 (26). K: NaCl-injektion epiduralt x 1 (26). Initial uppföljning 6 tim Öppen uppföljning: Patienter som svarat på dubbelblind injektion av klonidin men ej på placebo fortsatte med epidural klonidinfusion

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS 0–10 (smärtlindring) Motorblockad Blodtryck och puls	VAS I1: Från 7,0 till 4,0. I2: Från 7,0 till 4,0. Ingen påverkan på blodtryck, puls. Ingen skillnad i motorpåverkan mellan grupper	Motorblockad i 9% av beh, ej bundet till grupp eller individ	Medelhögt Litet material. Ingen placebokontroll och ny indikation för beh
Arbetsåtergång VRS (smärtlindring: symtomfri–bättre–något bättre–oförändrat– sämre)	Totalt 59 med arbetsåtergång inom 3 mån, 25 hade blivit sjukskrivna. 60 uppfattade sig som bättre. 34–39% av patienterna med initial smärtlindring, 23% av hela gruppen, hade kvarvarande effekt efter 3 mån. Ingen skillnad beträffande någon variabel för någon behgrupp	Totalt 9/109, ej närmare beskrivet	Högt Effekten tolkas som naturalförlopp av författare, kan vara placeboeffekt?
Arbetsåtergång VRS (smärtlindring: symtomfri–bättre–något bättre–oförändrat– sämre) "Sjukbeteende"	Ingen skillnad be- träffande någon variabel för någon behgrupp. Prediktorer för positivt smärtutfall var lägre ålder och kortare smärtduration. Störst negativ prediktor för något utfallsmått var "sjukbeteende"	Ej redovisat	Långtidsuppföljning av ovanstående studie
MPQ VAS 0–10	19 bedömdes som responders, dvs svarade på I1 och I2 men ej på K. Dessa 19 fortsatte med klonidin-injektion 14–50 µg/tim epiduralt i medeltal 43 (7–225) dagar	Sedering efter 700 µg klonidin. Infektion i 6/19 långtidskatetrar, varav en djup infektion. Alla infektioner svarade på antibiotika	Lågt för effekt, men högt som prediktivt test för visstidsbeh

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.10 fortsättning

Författare År, referens Land	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Serrao JM 1992 [66] UK	RCT Dubbelblind	Ländryggssmärta 1–35 år 28 patienter	0	I1: Epidural metylprednisolon 80 mg. I2: Intratekal midazolam 2 mg
Siddall PJ 2000 [67] Australien	RCT Crossover	Terapiresistent smärta efter ryggmärgsskada >7 mån Kv/Män: Ingen uppgift	0	I1: Morfin-injektion IT 0,2–1 mg x 1 x dag 1, sedan ökande dos dag 2, 3 etc med 50%/d (15). I2: Klonidin-injektion IT 50–100 mg x 1 x dag 1, sedan ökande dos dag 2, 3 etc med 50%/d (15). I3: Morfin-injektion IT + klonidin-injektion med 50% av respektive ovanstående titrerad dos (15). K: NaCl-injektion IT x 1 x dag 1, sedan ökande dos dag 2, 3 etc med 50%/d (15)
Valentino L 1998 [68] USA	Öppen prospektiv	Behrefraktär benign smärta. Patienter som inkluderats i prövning av olika pumpsystem (11 ländryggssmärta, 1 fantomsmärta) Kv/Män: 5/7	0	Intratekalt morfin, dositering efter effekt (12)

beh = behandling; biv = biverkningar; CRPS = komplext regionalt smärtsyndrom; I = interventionsgrupp;
ITT = intention-to-treat; K = kontrollgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SIP = Sickness Impact Profile;
Sp-IL-8 = spinalt interleukin 8; VAS = visuell analogskala; VRS = verbal skattningsskala

Utfallsmått	Resultat	Biverkningar	Bevisvärde Kommentarer
VAS MPQ	Förbättring i båda grupper, mer rescue-medicinering i I1		Högt
NRS 0–100 (smärta, smärtlindring) VRS 0–4 Sedering 1–4, Responder: ≥50% smärtlindring/NRS Spinalt morfin på cervikal nivå Sensorisk "bedside"-undersökning	K: 5 responders, I1: 4 responders, I2: 3 responders, I3: 7 responders I medeltal sjönk NRS med 20% i I1, 17% i I2, 37% i I3, 0% i K Svaret på I3 korrelerat till morfinkoncentration Minsta effektiva dos morfin 0,75 mg, minsta effektiva dos klonidin 50 µg	Klåda, desaturering, illamående, blodtrycksfall, muntorrhet, sedering	Medelhögt Litet men välkontrollerat material
VRS 1–5 MPQ Smärtans svårighetsgrad 1–7 Förtroende för beh 1–7 (1 är bäst)	<u>Medeldos för att uppnå ≥50% smärtreduktion</u> 0 mån: 0,88 mg (0,5–2 mg). 3 mån: 1,76 mg (1,0–3,5 mg). 12 mån: 2,18 mg (0,5–4 mg). <u>Resultat efter 12 mån</u> MPQ minskade med 42%. VRS minskade med 38%. Smärta minskade med 35%. Förtroende för beh minskade med 45% (= ökat förtroende). Alla förändringar signifikanta (p<0,05)	Illamående och kräkning, klåda, urinretention, totalt 83,3% initialt. Efter 12 mån hade 1/3 biv, 3 illamående och kräkning, 1 huvudvärk. Tekniska biv: 1 infektion i pumpfickan, 1 cerebrospinalvätskäläckage	Lågt för effekt, högt för biv och komplikationer

Tabell 7.9.11 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patientpopulation	Intervention
Dacre JE 1989 [69] UK	RCT + kostnads- analys	66 konsekutiva patienter med smärtande stel axel. Bortfall 4	I1: Injektion (22). I2: Sjukgymnastik (20). I3: Bådadera (20).
Karppinen J 2001 [70] Finland	RCT + kostnads- analys	160 konsekutiva patienter med ischias	I: Steroid-injektion. K: Koksalt-injektion
Karppinen J 2001 [71] Finland	Subgrupps- analys av ovanstående RCT	Bulges Cont Hern Extrusions; L3-4/L4-5 L5-S1	I: Steroid-injektion. K: Koksalt-injektion

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
VAS (smärta) Rörlighet	Direkta rörliga	Alla alternativ medförde lika stora förättringar. I1 billigare	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
Smärta Rörlighet/ handikapp Livskvalitet	Direkta + indirekta	I effektiv på kort sikt (2 veckor), ingen skillnad på lång sikt	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Smärta Rörlighet/ handikapp Livskvalitet	Direkta + indirekta	I kostnadseffektiv för att förebygga operation av diskbräck där bråcket ligger under ligamentet. I ej kostnadseffekt för behandling av symtom från L3–L4–L5 eller diskbräck där bråcket har trängt igenom ligamentet	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde

Tabell 7.9.12 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
AbuRahma AF, 1994 [72]	Retrospektiv registerstudie
Ackerman LL, 2003 [73]	Ej randomiserad
Aldrete JA, 1997 [74]	Endast beskrivande analys
Aldrete JA, 2003 [75]	Enkelblind, ej beskrivet bortfall och biverkningar
Andersen C, 1998 [76]	Ej randomiserad
Bloomfield S, 1995 [77]	Endast beskrivande analys
Conrozier T, 1998 [78]	Kontrollbehandling oklar
Devulder J, 1999 [79]	"Underpower" och saknar aktiv kontrollgrupp
Galer BS, 1996 [80]	Liten pilotstudie
Glynn C, 1993 [81]	Ej randomiserad
Grecomoro G, 1992 [82]	Data ej tillräckligt redovisade. Jämförande statistik ej utförd
Greipp ME, 1990 [83]	Retrospektiv enkätstudie
Gress F, 1999 [84]	Utvärdering av tekniken, ej av läkemedelsbehandling
Haynsworth RF Jr, 1991 [85]	Enkelblind, ej beskrivet bortfall och biverkningar
Jones A, 1996 [86]	Oklar randomisering och stort bortfall
Karst M, 2003 [87]	"Underpower"
Likar R, 1999 [88]	Öppen pilot
Mailis A, 1994 [89]	Klinisk kontrollerad undersökning
Manchiakanti L, 2000 [90]	Klinisk kontrollerad undersökning
Qui GX, 1998 [91]	Oklart patienturval
Rainov NG, 2001 [92]	Observationsstudie
Rovetta G, 1991 [93]	Okänd dos

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.9.12 fortsättning

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Rowbotham MC, 1995 [94]	Kort behandlingstid
Rowbotham MC, 1996 [95]	Kort behandlingstid
Sakurai M, 1999 [96]	Enkelblind, ej beskrivet bortfall och biverkningar
Snels IA, 2000 [97]	Osäkert om intraartikulär injektion i <50% av injektionerna. "Underpower"?
Stav A, 1993 [98]	Ej blindad, ej stringent behandling, ej optimal placebo
Thie NM, 2001 [99]	Litet antal, "underpower"
Tran KM, 2000 [100]	Varierande antal blockader mellan patienter, oklart hur många patienter som fått vilken behandling
Uhle EI, 2000 [101]	Fallserie

Referenser

1. Eide PK, Stubhaug A. Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine-induced N-methyl-aspartate receptor blockade. *Neurosurgery* 1997;41:505-8.
2. Enarson MC, Hays H, Woodroffe MA. Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:384-6.
3. Haines DR, Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999; 83:283-7.
4. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, et al. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 1994;59:127-33.
5. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage "enriched enrollment" design. *Pain* 1995;60:267-74.
6. Cohen KL, Lucibello FE, Chomiak M. Lack of effect of clonidine and pentoxifylline in short-term therapy of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1990; 13:1074-7.
7. Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403-8.
8. Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, Priebe MM, Hirsh DD, Strayer JR. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:84-7.
9. Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:367-72.
10. Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. *Neurology* 1998;51:1682-8.
11. Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B. Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:459-67.
12. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240:1-4.
13. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59:440-52.
14. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj* 2004;329:253.
15. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol* 1996;23:1031-6.

16. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999;80:533-8.
17. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner E, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151-8.
18. Ferrante FM, Kaufman AG, Dunbar SA, Cain CF, Cherukuri S. Sphenopalatine ganglion block for the treatment of myofascial pain of the head, neck, and shoulders. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:30-6.
19. Fine PG, Roberts WJ, Gillette RG, Child TR. Slowly developing placebo responses confound tests of intravenous phentolamine to determine mechanisms underlying idiopathic chronic low back pain. *Pain* 1994;56:235-42.
20. Glynn CJ, Stannard C, Collins PA, Casale R. The role of peripheral sudomotor blockade in the treatment of patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1993;53:39-42.
21. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:13-20.
22. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14:216-26.
23. Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991;74:691-8.
24. Scrivani SJ, Chaudry A, Maciewicz RJ, Keith DA. Chronic neurogenic facial pain: lack of response to intravenous phentolamine. *J Orofac Pain* 1999;13:89-96.
25. Scudds RA, Janzen V, Delaney G, Heck C, McCain GA, Russell AL, et al. The use of topical 4% lidocaine in sphenopalatine ganglion blocks for the treatment of chronic muscle pain syndromes: a randomized, controlled trial. *Pain* 1995;62:69-77.
26. Tramér MR, Glynn CJ. Magnesium Bier's block for treatment of chronic limb pain: a randomised, double-blind, crossover study. *Pain* 2002;99:235-41.
27. Wahren LK, Gordh T, Jr, Torebjork E. Effects of regional intravenous guanethidine in patients with neuralgia in the hand; a follow-up study over a decade. *Pain* 1995;62:379-85.
28. Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, Bogduk N. Lack of effect of intraarticular corticosteroids for chronic pain in the cervical zygapophyseal joints. *N Engl J Med* 1994;330:1047-50.
29. Blair B, Rokito AS, Cuomo F, Jarolem K, Zuckerman JD. Efficacy of injections of corticosteroids for subacromial impingement syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:1685-9.
30. Buchbinder R, Green S, Forbes A, Hall S, Lawler G. Arthrographic joint distension with saline and steroid improves function and reduces pain in patients with painful stiff shoulder: results of a randomised, dou-

- ble blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:302-9.
31. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31:333-43.
32. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995;54:379-81.
33. Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanji A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol* 2004;23:116-20.
34. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:475-82.
35. Stahl S, Kaufman T. The efficacy of an injection of steroids for medial epicondylitis. A prospective study of sixty elbows. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1648-52.
36. Tasciottaoglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:112-7.
37. Chevallard M, Galanti A, Paresce E, Wolf A, Carrabba M. Efficacy and tolerability of galactosamino-glycuronoglycan-sulfate in osteoarthritis of the knee: an 11-month experience. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993;13 Suppl:49-53.
38. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:738-45.
39. Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999;26:2423-30.
40. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:279-84.
41. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
42. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:51-9.
43. Reichelt A, Forster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1994;44:75-80.
44. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:61-9.
45. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of pro-

- gression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2113-23.
46. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357:251-6.
47. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
48. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000;172:91-4.
49. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:25-30.
50. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:31-6.
51. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001;28: 173-81.
52. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:39-46.
53. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:11-6.
54. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailloux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12: 269-76.
55. Åkermark C, Crone H, Elsassner U, Forsskahl B. Glycosaminoglycan polysulfate injections in lateral humeral epicondylalgia: a placebo-controlled double-blind trial. *Int J Sports Med* 1995;16:196-200.
56. Buttermann GR. The effect of spinal steroid injections for degenerative disc disease. *Spine J* 2004;4:495-505.
57. Carette S, Marcoux S, Truchon R, Grondin C, Gagnon J, Allard Y, et al. A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1991;325:1002-7.
58. Castagnera L, Maurette P, Pointillart V, Vital JM, Erny P, Senegas J. Long-term results of cervical epidural steroid injection with and without morphine in chronic cervical radicular pain. *Pain* 1994;58: 239-43.

59. Khot A, Bowditch M, Powell J, Sharp D. The use of intradiscal steroid therapy for lumbar spinal discogenic pain: a randomized controlled trial. *Spine* 2004;29:833-6; discussion 837.
60. Kikuchi A, Kotani N, Sato T, Takamura K, Sakai I, Matsuki A. Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:287-93.
61. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000;343:1514-9.
62. Liertz P, Gustorff B, Markow G, Felleiter P. Comparison between bupivacaine 0.125% and ropivacaine 0.2% for epidural administration to outpatients with chronic low back pain. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:32-37.
63. Lilius G, Laasonen EM, Myllynen P, Harilainen A, Gronlund G. Lumbar facet joint syndrome. A randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:681-4.
64. Lilius G, Harilainen A, Laasonen EM, Myllynen P. Chronic unilateral low-back pain. Predictors of outcome of facet joint injections. *Spine* 1990;15:780-2.
65. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993;79:1163-9; discussion 27A.
66. Serrao JM, Marks RL, Morley SJ, Goodchild CS. Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain* 1992;48:5-12.
67. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000;91:1493-8.
68. Valentino L, Pillay KV, Walker J. Managing chronic nonmalignant pain with continuous intrathecal morphine. *J Neurosci Nurs* 1998;30:233-9, 243-4.
69. Dacre JE, Beeney N, Scott DL. Injections and physiotherapy for the painful stiff shoulder. *Ann Rheum Dis* 1989;48:322-5.
70. Karppinen J, Malmivaara A, Kurunlahti M, Kyllonen E, Pienimäki T, Nieminen P, et al. Periradicular infiltration for sciatica: a randomized controlled trial. *Spine* 2001;26:1059-67.
71. Karppinen J, Ohinmaa A, Malmivaara A, Kurunlahti M, Kyllonen E, Pienimäki T, et al. Cost effectiveness of periradicular infiltration for sciatica: subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Spine* 2001;26:2587-95.
72. AbuRahma AF, Thaxton L, Robinson PA. Lumbar sympathectomy for causalgia secondary to lumbar laminectomy. *Am J Surg* 1996;171:423-6.
73. Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:668-77.
74. Aldrete JA. Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with

- noncancer pain at their homes. *Reg Anesth* 1997;22:35-42.
75. Aldrete JA. Epidural injections of indomethacin for postlaminectomy syndrome: a preliminary report. *Anesth Analg* 2003;96:463-8, table of contents.
76. Andersen C, Hole P. Long-term home treatment with epidural analgesia does not affect later spinal cord stimulation in patients with otherwise intractable angina pectoris. *Clin J Pain* 1998;14:315-9.
77. Bloomfield S, Hogg J, Ortiz O, Gross R. Analysis of breakthrough pain in 50 patients treated with intrathecal morphine infusion therapy. Development of tolerance or infusion system malfunction. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65:142-6.
78. Conrozier T. [Chondroitin sulfates (CS 4&6): practical applications and economic impact]. *Presse Med* 1998;27:1866-8.
79. Devulder J, Deene P, De Laat M, Van Bastelaere M, Brusselmans G, Rolly G. Nerve root sleeve injections in patients with failed back surgery syndrome: a comparison of three solutions. *Clin J Pain* 1999;15:132-5.
80. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:161-7.
81. Glynn C, Casale R. Morphine injected around the stellate ganglion does not modulate the sympathetic nervous system nor does it provide pain relief. *Pain* 1993;53:33-7.
82. Grecomoro G, Piccione F, Letizia G. Therapeutic synergism between hyaluronic acid and dexamethasone in the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: a preliminary open study. *Curr Med Res Opin* 1992;13:49-55.
83. Greipp ME. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: a retrospective pain study. *J Adv Nurs* 1990;15:1452-6.
84. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 1999;94:900-5.
85. Haynsworth RF, Jr., Noe CE. Percutaneous lumbar sympathectomy: a comparison of radiofrequency denervation versus phenol neurolysis. *Anesthesiology* 1991;74:459-63.
86. Jones A, Doherty M. Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum Dis* 1996;55:829-32.
87. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1757-62.
88. Likar R, Spindel MC, Amberger W, Kepplinger B, Supanz S, Sadjak A. Long-term intraspinal infusions of opioids with a new implantable medication pump. *Arzneimittelforschung* 1999;49:489-93.
89. Mailis A, Meindok H, Papagiapiou M, Pham D. Alterations of the three-phase bone scan after sympathectomy. *Clin J Pain* 1994;10:146-55.

90. Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, Bakhit CE. The diagnostic validity and therapeutic value of lumbar facet joint nerve blocks with or without adjuvant agents. *Curr Rev Pain* 2000;4:337-44.
91. Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1998;48:469-74.
92. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:862-71.
93. Rovetta G. Galactosaminoglycuronoglycan sulfate (matrix) in therapy of tibiofibular osteoarthritis of the knee. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17:53-7.
94. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995;37:246-53.
95. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39-44.
96. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci* 1999;162: 162-8.
97. Snels IA, Beckerman H, Twisk JW, Dekker JH, Peter De K, Koppe PA, et al. Effect of triamcinolone acetone injections on hemiplegic shoulder pain : A randomized clinical trial. *Stroke* 2000;31:2396-401.
98. Stav A, Ovadia L, Sternberg A, Kaadan M, Weksler N. Cervical epidural steroid injection for cervicobrachialgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:562-6.
99. Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:1347-55.
100. Tran KM, Frank SM, Raja SN, El-Rahmany HK, Kim LJ, Vu B. Lumbar sympathetic block for sympathetically maintained pain: changes in cutaneous temperatures and pain perception. *Anesth Analg* 2000;90:1396-401.
101. Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:167-75.

8. Instrumentmetoder

8.1 Ryggmärgsstimulering (Spinal Cord Stimulation – SCS)

Tabell 8.1.1 Angina pectoris.

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Andrell P 2003 [1]	RCT 2-årsupp- följning av ESBY-studien [2] avseende hälsoekonomi, "crossovers" samt komplika- tioner	104 patienter Kv/Män: 21/83	Totalt 17. <u>Dödsfall</u> I1: 5 I2: 10. <u>Övrigt</u> I1: 0 I2: 2	I1: Implantation SCS. I2: CABG
de Jongste MJ 1994 [3]	RCT med en efterföljande uppföljnings- studie	17 patienter	3	I: Implantation SCS (8). K: Väntelista (9). Efter 8 v fick K också SCS och patienterna följdes prospektivt i sammanlagt 1 år
Di Pede F 2003 [4]	Prospektiv registerstudie	104 patienter		Implantation SCS
Ekre O 2002 [5]	RCT 5-årsuppföljning avseende QoL och mortalitet på patienter i ESBY-studien [2]	104 patienter	29 (dödsfall: 13 i I1, 16 i I2)	I1: Implantation SCS. I2: CABG

Uppföljnings-tid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
2 år	SCS hade före sjukhusinläggningar beroende på kardiell morbiditet och minskad totalkostnad jämfört med CABG. 5 i SCS-gruppen fick bypass samt 5 i bypass-gruppen fick SCS. Under studieperioden implanterades 57. Ingen intraspinal infektion förekom, 1 fick subkutan infektion vid pulsgeneratoren. 3 system fick bytas ut pga elektrodbrott. Livslängden av pulsgeneratoren var 3,3 år	1 infektion	Högt Studien belyser viktiga hälsoekonomiska aspekter samt dito avseende morbiditet och komplikationer
Långtidsupp-följning 8 v, 1 år	Efter 8 v hade I en ökad arbetskapacitet till angina samt minskade-tecken på ischemi på EKG jämfört med K. Dessa förändringar var associerade med förbättrad livskvalitet, ökad social aktivitet samt minskad attackfrekvens. Efter 1 år kvarstod förbättrad livskvalit, ökning av tid till angina samt arbetsförmåga under fysisk belastning	Efter 12 mån, 2 elektrod-dislokationer	Högt
13,2 mån (±8 mån)	≥50% reduktion av anginaattacker för 73% (p<0,001). Signifikant reduktion i sjukhusvård (p<0,001)	6 fick ytliga sårinfektioner	Medelhögt Prospektiv långtids-uppföljning på ett relativt stort patientmaterial
4,8 och 5 år	Efter 6 mån och 4,8 år ökade livskvaliteten signifikant i båda grupperna. 5-årsmortaliteten var 27,9% utan någon skillnad mellan grupperna. Detta är jämförbart med liknande patientgrupper i andra studier	1 infektion, 3 elektrodfrakturer	Högt Studie avseende livskvalitet och mortalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1.1 fortsättning

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Ekre O 2003 [6]	Prospektiv uppföljningsstudie av före, under och efter att batteriet inte fungerar i syfte att studera långtidseffekter och förekomst av toleransutveckling	32 patienter	0	I: Fungerande batteri. K: Batteridysfunktion
Hautvast RW 1998 [7]	RCT avseende effekter på smärta och ischemi	Refraktär angina 25 patienter	0	I: SCS + standardbeh (13). K: Standardbeh (12)
Mannheimer C 1998 [2]	RCT ESBY-studien	Svår angina 104 patienter Kv/Män: 21/83	8 (I: 7 op, K: 1)	I1: Implantation (53). I2: CABG (51)

beh = behandling; CABG = koronar bypass-operation; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
QoL = Quality of Life; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SAQ = Seattle Angina Questionnaire

Uppföljnings- tid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
65 mån (14–181 mån)	<p><u>Attackfrekvens</u> I: 7,6 anginaattacker/v ($p < 0,001$). K: 18,9 anginaattacker/v.</p> <p><u>Nitromexkonsumtion</u> I: 7,1 tabletter/v. K: 21,7 tabletter/v ($p < 0,01$). Funktionellt status angående QoL, SAQ förbättrades efter re-implantation. Inga tecken på toleransutveckling fanns</p>	Ingen uppgift	Medelhögt Prospektiv långtids uppföljning av patienter under dysfunktionsperiod
6 v	I ökad arbetskapacitet, ökad tid till angina, färre attacker, mindre nitrokonsumtion, mindre smärta och ökad livskvalitet jämfört med K	Ingen uppgift	Högt RCT med adekvata frågeställningar men med kort uppföljningstid beroende på etiska skäl. Kontrollgruppen fick ingen tilläggsbeh
6 mån	Symtom minskade signifikant i båda grupperna efter 6 mån. Anginaattacker: I1 från 14,6 till 4,4, I2 från 16,2 till 5,2. Arbetskapacitet minskade signifikant i I2 jämfört med I1. Mortalitet (I1: 1,9%, I2: 13,7%). Cerebrovaskulär morbiditet (I1: 2 patienter, I2: 8 patienter ($p < 0,05$))	Inga	Högt

Tabell 8.1.2 Smärta sekundär till arteriell cirkulationsinsufficiens i nedre extremiteterna (PVD).

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Amann W 2003 [8]	Klinisk kontrollerad studie	Avancerad PVD 112 patienter	0	I1: Uppfyllde vissa kriterier SCS (41). I2: SCS (32). K: Standardbeh (39)
Claeys LG 1996 [9]	RCT. Designad test av trans- kutant partiellt syretryck (tcPO ₂) som prediktor	PVD Fontaine klass IV 86 patienter	Ingen uppgift	I: Implantation SCS + prostaglandin E1 (45). K: Prostaglandin E1 (41)
Jivegård LE 1995 [10]	RCT	2 centra. Avancerad PVD 51 patienter	0	I: Implantation SCS (25). K: Analgetikabeh (26)
Klomp HM 1999 [11]	RCT	Avancerad PVD som inte var åtgärdbar för rekonstruktiv artär- kirurgi 120 patienter	3	I: SCS + optimal medi- kamentell terapi (60). K: Optimal medikamentell terapi (60)
Petrakis IE 2000 [12]	Uppföljnings- studie före och efter beh	60 patienter (28 diabetes- patienter med neuropati, utan neuropati 32)	0	SCS
Ubbink DT 2003 [13]	Metaanalys 5 RCT, 1 CCT	444 totalt		I: SCS. K: Sedvanlig beh, bästa farmakologiska beh

beh = behandling; CCT = klinisk kontrollerad undersökning; I = interventionsgrupp;
K = kontrollgrupp; NHS = Nottingham Health Profile; NNH = Number Needed to Harm;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Uppföljnings-tid	Utfallsmått/Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
18 mån	I1, I2 smärta signifikant lägre med SCS (p<0,01). I1, I2 TcPO2 ökade signifikant. I1, I2 signifikant färre amputationer (p<0,05)	Inga relaterade till angina	Medelhögt Välgjord kontrollerad studie, dock ej randomiserad
1 år	Sårsläkning 69% med I jämfört med 17% hos K (p<0,001). Fontaine klass II (gångsmärta, ingen vilosmärta, inga sår) hos 40% av I jämfört med 10% hos K (p<0,01). Amputationer ingen skillnad. tcPO2 ökade signifikant i I. tcPO2 ökning över 26 mm Hg prediktor för god sårsläkning liksom ett initialt tcPO2-värde över 10 mm Hg hos I jämfört med K. Förbättrad livskvalitet hos I jämfört med K	2 elektrod-dislokationer 1 kabelavbrott	Högt
18 mån	Undviken amputation I: 62%, K: 45% (inte signifikant). Smärtlindring bättre i I jämfört med K. Inga skillnader i makrocirkulation	Inga	Högt
605 dagar (244–1 171)	Ingen signifikant skillnad beträffande mortalitet, amputationsfrekvens, undviken amputation efter 2 år, smärtlindring, livskvalitet (NHS, EuroQol)	Elektroddislokation 16 elektroddislokation (11 re-implantation) 3 infektion, 3 batteribyte inom 18 mån	Högt
6 mån	Smärtlindring >75% hos 35 av 60; partiell lindring 12 av 60, ingen effekt 13 av 60. Diabetes-neuropati predikterar misslyckande. Utan neuropati: 100% lyckade	Inga	Medelhögt
1–2 år	Uppnådde Fontaine II: I jämfört med K riskskillnad 0,33. Undviken amputation: I jämfört med K riskskillnad –0,11. Livskvalitet och sårsläkning: Ingen skillnad mellan I och K	Perforation av tolvfingertarmen 1, illamående 2, klåda 1. 8% risk för implantationsproblem (NNH 6)	Högt

Tabell 8.1.3 Neuropatisk smärta.

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Kemler MA 2000 [14]	RCT med 2-1 ratio avseende kontrollgrupp	CRPS minst 6 mån randomiserades till SCS (36 patienter) eller fysisk aktivitet (18 patienter). Endast 24 patienter som svarade på stimu- lering fortsatte SCS-beh	12	I: SCS + fysisk aktivitet (24). K: Fysisk aktivitet (18)
Kemler MA 2002 [15]	Ekonomisk utvärdering och 12 månaders uppföljning av studien Kemler 2000 [14]	Se Kemler 2000 [14]	Se Kemler 2000 [14]	Se Kemler 2000 [14]
Tesfaye S 1996 [16]	RCT	10 män med diabetesneuropati och svår smärta som inte svarade på konventionell medi- kamentell terapi	1 dog, 1 ingen effekt efter 4 mån	I: SCS. K: Placebo. Samma patient med eller utan aktiv stimulering

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Uppföljnings-tid	Utfallsmått/Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
6 mån	VAS 100 mm (smärtlindring): I: -24 mm, K: +2 mm ($p < 0,001$). Hälsorelaterad livskvalitet "mycket förbättrad" I: 39%, K: 6% ($p < 0,01$)	6 av 24 patienter hade 11 komplikationer. Dessa utgjordes av ytliga infektioner, smärta vid fickan där pulsgeneratoren placerades, inadekvata parestesier som nödvändiggjorde öppen omflyttning av elektroderna	Högt Intention-to-treat
12 mån	SCS var mer effektivt och ekonomiskt fördelaktigt jämfört med standardbeh. Hög initialkostnad av SCS till ekonomisk fördel under långtidsuppföljning (>1 år). SCS var 60 000 billigare/patient än kontrollterapi (se Tabell 8.1.5). VAS 100 mm (smärtlindring) efter 12 mån: I: 27 mm, K: +4 mm ($p < 0,01$). Hälsorelaterad livskvalitet: I: +0,22, K: +0,03 ($p < 0,01$)	Se Kemler 2000 [14]. Inga ytterligare komplikationer	Högt Högt bevisvärde på ekonomi och symtomatiska effekter
2 dagar, 3–6 mån	<u>VAS 100 mm (bakgrundssmärta)</u> I: 23 mm K: 77 mm ($p < 0,01$). <u>VAS 100 mm (smärttoppar)</u> I: 20 mm K: 81 mm ($p = 0,004$). Elektrofysiologiska tester, smärtröskel och diabetesstatus var oförändrade	2 med elektrod-dislokation, 2 med ytliga sårinfektioner vid pulsgeneratoren	Medelhögt Förhållandevis få patienter Författarna rekommenderar SCS vid neurogen smärta sekundärt till diabetesneuropati

Tabell 8.1.4 Ortopedisk smärta.

Författare År, referens	Studie- design	Patient- population	Bortfall	Intervention
Burchiel KJ 1996 [17]	Prospektiv Multicenterstudie – uppföljning	Långvarig lumbal smärta med extremitetssmärta 182 patienter Kv/Män: Ingen uppgift	Kvar vid 1-årsupp- följningen. 70 patienter tillgängliga	Implantation SCS
Kumar K 2002 [18]	RCT Konsekutiv	FBSS (104 patienter), SCS (60 patienter)	Ingen uppgift	Implantation SCS
North RB 1991 [19]	Prospektiv uppföljning granskad av opartisk 3:e part vid 2 tillfällen 2,2 och 5 år	FBSS 50 patienter Kv/Män: 46%/54%	5	Implantation SCS
North RB 1994 [20]	RCT	Varaktigt eller återkommande smärta med och utan nedre rygg- smärta till följd av FBSS 52 patienter	25	I1: Re-operation (15). I2: Implantation SCS (12)
Turner JA 1995 [21]	Systematisk litteraturoversikt (39 uppföljnings- studier utan kontrollgrupp)	Långvarig ländryggssmärta	0	Implantation SCS

BDI = Beck Depression Inventory; beh = behandling; betr = beträffande; FBSS = Failed Back Surgery Syndrome;
I = interventionsgrupp; MPQ = McGill Pain Questionnaire; SIP = Sickness Impact Profile

Uppföljnings-tid	Utfallsmått/Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
3, 6, 12, 24 mån efter implantation. Redovisad uppföljningstid var 1 år	"Over all" definierades som 50% förbättring betr smärtlindring, livskvalitet mätt med VAS. MPQ, SIP och BDI. Läkemedelskonsumtion och arbetsförmåga ändrades inte under beh	Komplikationer som krävde kirurgisk åtgärd 17%. Komplikationer i övrigt försumbara	Medelhögt Styrka i studien är att man har mätt läkemedelskonsumtion och återgång till arbetet
5 år	<u>Återgång till arbete</u> I: 15% K: 0%. Se Tabell 8.1.5. SCS \$29 123 jämfört med kontrollgrupp \$38 029/patient. Kostnaderna för SCS var högre än kontroll de första 2,5 åren	Inga	Högt Viktig hälsoekonomisk studie som visar att SCS är kostnadseffektiv i långtidsperspektiv trots initialt höga implantationskostnader
2,2 och 5 år	Mer än 50% varaktigt smärtlindring och nöjda med beh. Efter 6 veckor 61%. 6 mån: 59% 2 år: 52% 5 år: 47%	6 med ytliga infektioner. 14 patienter (28%) ändring av elektrodplacering	Medelhögt Bra redogjord för komplikationer
6 mån	15 genomgick re-operation. 10 (67%) hade otillfredsställande behresultat och fick SCS. 12 genomgick SCS, 2 (17%) hade otillfredsställande behresultat och fick operation ($p < 0,05$)	Inga	Medelhögt Adekvat uppföljningstid men få patienter
Medeltal 16 mån (varaktighet 1–45 mån)	59% fick mer än 50% smärtlindring. Frånvaro av randomiserade studier försvårar bedömningen av effektivitet av SCS jämfört med andra behandlingsmetoder, placebo eller ingen beh	Smärre komplikationer inträffade i 42% av fallen	Högt för den systematiska övervakningen. Lågt för effekt av beh

Tabell 8.1.5 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patient- population	Intervention
Andrell P 2003 [1] Sverige	CEA (av RCT)	Svår angina pectoris 104 patienter	I1: SCS (53). I2: CABG (49)
Kemler MA 2002 [15] Nederländerna	RCT	CRPS 54 patienter	I1: SCS + fysisk aktivitet (36). I2: Fysisk aktivitet (18)
Kumar K 2002 [18] Canada	Fall-kontroll	FBSS 122-18 (bortfall) =104 patienter	I: SCS (60). K: Koventionell vård (44)
Bell GK 1997 [22] UK	CMA, modellanalys	FBSS 1+1 patienter	I1: SCS. I2: Andra behandlingar
Merry AF 2001 [23] Nya Zeeland	CEA (observations- studie)	8 patienter	SCS (6 patienter)
Murray S 1999 [24] UK	Retrospektiv kohort	19 konsekutiva patienter	SCS

CABG = koronar bypass-operation; CEA = kostnads-effektanalys; CMA = kostnads(minimerings)analys;
 FBSS = Failed Back Surgery Syndrome; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
 RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Morbiditet Komplikationer	Direkta	I1 mer kostnadseffektiv för selektade patienter (svår angina)	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
VAS (smärtlindring) EQ-5D (livskvalitet)	Kostnad konventionell vård. Kostnad SCS. Patientavgifter	I1 effektivare och billigare	Hög kvalitet Medelhögt bevisvärde
Quality of Life	Direkta	I kostnadseffektivare på längre sikt	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Smärtlindring Livskvalitet	Direkta	I1 kan medföra lägre vårdkostnad	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Vårdkonsumtion	Direkta	SCS medför kostnads- besparing	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Inskrivning på sjukhus	Direkta	SCS medför färre inskrivna och därmed lägre kostnad	Ej acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde

Tabell 8.1.6 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Angina pectoris	
Andersen C, 1992 [25]	Ingen kontrollgrupp
Andersen C, 1994 [26]	Retrospektiv
Andersen C, 1997 [27]	Mekanistisk studie. Ingen kontrollgrupp
Andersen C, 1997 [28]	Ingen kontrollgrupp
Andersen C, 1998 [29]	Ingen kontrollgrupp
Andersen C, 1998 [30]	Ej randomiserad
Augustinsson LE, 1989 [31]	Studie som belyser komplikationsfrekvens
Bagger JP, 1998 [32]	Ingen kontrollgrupp
de Jongste MJ, 1994 [33]	Mekanistisk studie för att bedöma säkerhet med metoden
de Jongste MJ, 1994 [34]	Ingen kontrollgrupp
De Landsheere C, 1992 [35]	Patienterna är sina egna kontroller
Di Pastena A, 2000 [36]	Patienterna är sina egna kontroller
Di Pede F, 2001 [37]	Patienterna är sina egna kontroller
Ekre O, 2003 [38]	Studien avser att bedöma pacemakerinterferens
Eliasson T, 1993 [39]	Få patienter
Eliasson T, 1994 [40]	Mekanistisk studie för att bedöma säkerhet med metoden
Eliasson T, 1998 [41]	Patienterna är sina egna kontroller
Garcia-Moll M, 2000 [42]	Historisk kontrollgrupp
Gonzalez-Darder JM, 1991 [43]	Ingen kontrollgrupp
Greco S, 1999 [44]	Ingen kontrollgrupp
Hautvast RW, 1996 [45]	Patienterna är sina egna kontroller

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1.6 fortsättning

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Hautvast RW, 1998 [7]	Ingen kontrollgrupp
Jessurun GA, 1997 [46]	Ingen kontrollgrupp
Jessurun GA, 1999 [47]	Ingen kontrollgrupp
Mannheimer C, 1993 [48]	Ingen kontrollgrupp
Mannheimer C, 1988 [49]	Patienterna är sina egna kontroller. Liten studie
Merry AF, 2001 [23]	Patienterna är sina egna kontroller
Mobilia G, 1998 [50]	Ingen kontrollgrupp
Murphy, DF, 1987 [51]	Uppföljningsstudie
Murray S, 1999 [24]	Ingen kontrollgrupp
Norrzell H, 1997 [52]	Mekanistisk studie. Ingen kontrollgrupp
Norrzell H, 1998 [53]	Mekanistisk studie. Ingen kontrollgrupp
Norrzell H, 2000 [54]	Ingen kontrollgrupp
Rapati D, 2001 [55]	Ingen kontrollgrupp
Rasmussen MB, 1992 [56]	Retrospektiv studie
Romano M, 2000 [57]	Retrospektiv studie
Sanderson JE, 1994 [58]	Ingen kontrollgrupp
TenVaarwerk IA, 1999 [59]	Retrospektiv studie
Smärta sekundär till arteriell cirkulationsinsufficiens i nedre extremiteterna	
Augustinsson LE, 1987 [60]	Ingen kontrollgrupp
Broggi G, 1987 [61]	Ingen kontrollgrupp
Broseta J, 1985 [62]	Ingen kontrollgrupp
Broseta J, 1986 [63]	Ingen kontrollgrupp
Cassina I, 1993 [64]	Retrospektiv uppföljning
Fiume D, 1983 [65]	Ingen kontrollgrupp

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1.6 fortsättning

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Francaviglia N, 1994 [66]	Ingen kontrollgrupp
Franzetti I, 1989 [67]	Ingen kontrollgrupp
Galley D, 1992 [68]	Ingen kontrollgrupp
Gersbach P, 1997 [69]	Patienterna är sina egna kontroller
Ghajar AW, 1998 [70]	Ingen kontrollgrupp
Graber JN, 1987 [71]	Ingen kontrollgrupp
Herreros J, 1989 [72]	Patienterna är sina egna kontroller
Horsch S, 1994 [73]	Ingen kontrollgrupp
Jacobs MJ, 1990 [74]	Ingen kontrollgrupp
Kumar K, 1997 [75]	Ingen kontrollgrupp
Meglio M, 1981 [76]	Ingen kontrollgrupp
Meglio M, 1982 [77]	Ingen kontrollgrupp
Mingoli A, 1993 [78]	Ingen kontrollgrupp
Petrakis IE, 1999 [79]	Patienterna är sina egna kontroller
Petrakis IE, 1999 [80]	Retrospektiv studie
Petrakis IE, 1999 [81]	Retrospektiv studie
Petrakis IE, 2000 [12]	Ingen kontrollgrupp
Rickman S, 1994 [82]	Ingen kontrollgrupp
Roldan P, 1987 [83]	Ingen kontrollgrupp
Steude U, 1991 [84]	Ingen kontrollgrupp
Visconti W, 1996 [85]	Ingen kontrollgrupp
Neuropatisk smärta	
Barolat G, 1987 [86]	Ingen kontrollgrupp
Barolat G, 1989 [87]	Ingen kontrollgrupp

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1.6 fortsättning

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Barolat G, 1995 [88]	Ingen kontrollgrupp
Blond S, 1991 [89]	Ingen kontrollgrupp
Buchhaas U, 1989 [90]	Ingen kontrollgrupp
Calvillo O, 1998 [91]	Ingen kontrollgrupp
Cioni B, 1995 [92]	Ingen kontrollgrupp
Grabow TS, 2003 [93]	Systematisk översikt, endast en RCT som redovisas i Tabell 8.1.3 [14]
Harke H, 2002 [94]	Ingen kontrollgrupp
Kemler MA, 1999 [95]	Retrospektiv studie
Kim JH, 2001 [96]	Retrospektiv studie
Kumar K, 1996 [97]	Ingen kontrollgrupp
Kumar K, 1997 [75]	Ingen kontrollgrupp
Lazorthes Y, 1995 [98]	Ingen kontrollgrupp
Long DM, 1981 [99]	Ingen kontrollgrupp
Meglio M, 1989 [100]	Ingen kontrollgrupp
Meglio M, 1989 [101]	Ingen kontrollgrupp
Midha M, 1998 [102]	Retrospektiv studie
Nielson KD, 1975 [103]	Ingen kontrollgrupp
Robaina FJ, 1989 [104]	Ingen kontrollgrupp
Robaina FJ, 1989 [105]	Ingen kontrollgrupp
Sanchez-Ledesma MJ, 1989 [106]	Ingen kontrollgrupp
Tsuda T, 1985 [107]	Ingen kontrollgrupp
Ortopedisk smärta	
Batier C, 1989 [108]	Ingen kontrollgrupp
Bel S, 1991 [109]	Retrospektiv studie

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1.6 fortsättning

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Bell GK, 1997 [22]	Ingen kontrollgrupp
Burchiel KJ, 1995 [110]	Ingen kontrollgrupp
de la Porte C, 1983 [111]	Ingen kontrollgrupp
De la Porte C, 1993 [112]	Ingen kontrollgrupp
Devulder J, 1996 [113]	Ingen kontrollgrupp
Devulder J, 1997 [114]	Retrospektiv studie
Duvulder J, 1990 [115]	Retrospektiv studie
Fassio B, 1988 [116]	Ingen kontrollgrupp
Fiume D, 1995 [117]	Ingen kontrollgrupp
Hieu PD, 1994 [118]	Ingen kontrollgrupp
LeDoux MS, 1993 [119]	Ingen kontrollgrupp
Leibrock LG, 1984 [120]	Ingen kontrollgrupp
Meglio M, 1994 [121]	Ingen kontrollgrupp
North RB, 1977 [122]	Ingen kontrollgrupp
Ohnmeiss DD, 1996 [123]	Endast abstrakt
Probst C, 1990 [124]	Ingen kontrollgrupp
Rainov NG, 1996 [125]	Ingen kontrollgrupp
Shatin D, 1986 [126]	Ingen kontrollgrupp
Siegfried J, 1982 [127]	Ingen kontrollgrupp
Slavin KV, 1999 [128]	Ingen kontrollgrupp
Van de Kelft E, 1994 [129]	Ingen kontrollgrupp
Villavicencio AT, 2000 [130]	Få patienter, retrospektiv studie

Referenser

1. Andrell P, Ekre O, Eliasson T, Blomstrand C, Börjesson M, Nilsson M, et al. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris – long-term results from the ESBY study. *Cardiology* 2003;99:20-4.
2. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998;97:1157-63.
3. de Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, Lie KI. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1592-7.
4. Di Pede F, Lanza GA, Zuin G, Alfieri O, Rapati M, Romano M, et al. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:951-5.
5. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, Währborg P, Mannheimer C. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J* 2002;23:1938-45.
6. Ekre O, Norrsell H, Währborg P, Eliasson T, Mannheimer C. Temporary cessation of spinal cord stimulation in angina pectoris-effects on symptoms and evaluation of long-term effect determinants. *Coron Artery Dis* 2003;14:323-7.
7. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 1998;136:1114-20.
8. Amann W, Berg P, Gersbach P, Gamain J, Raphael JH, Ubbink DT. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:280-6.
9. Claeys LG, Horsch S. Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation. *Int Angiol* 1996;15:344-9.
10. Jivegård LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:421-5.
11. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H. Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES Study Group. *Lancet* 1999;353:1040-4.
12. Petrakis IE, Sciacca V. Does autonomic neuropathy influence spinal cord stimulation therapy success in diabetic patients with critical lower limb ischemia? *Surg Neurol* 2000;53:182-8; discussion 188-9.
13. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD004001. DOI: 10.1002/14651858. 2003.

14. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:618-24.
15. Kemler MA, Furnee CA. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1203-9.
16. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996;348:1698-701.
17. Burchiel KJ, Anderson VC, Brown FD, Fessler RG, Friedman WA, Pelofsky S, et al. Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. *Spine* 1996;21:2786-94.
18. Kumar K, Malik S, Demeria D. Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: cost-effectiveness analysis. *Neurosurgery* 2002;51:106-15; discussion 115-6.
19. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Kidd DH, Piantadosi S. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up after spinal cord stimulator implantation. *Neurosurgery* 1991;28:692-9.
20. North RB, Kidd DH, Lee MS, Piantadosi S. A prospective, randomized study of spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: initial results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:267-72.
21. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery* 1995;37:1088-95; discussion 1095-6.
22. Bell GK, Kidd D, North RB. Cost-effectiveness analysis of spinal cord stimulation in treatment of failed back surgery syndrome. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:286-95.
23. Merry AF, Smith WM, Anderson DJ, Emmens DJ, Choong CK. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation in patients with intractable angina. *N Z Med J* 2001;114:179-81.
24. Murray S, Carson KG, Ewings PD, Collins PD, James MA. Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in patients with refractory angina pectoris. *Heart* 1999;82:89-92.
25. Andersen C, Clemensen SE, Henneberg SW, Hansen HS, Nielsen JS, Hole P. [Incapacitating angina pectoris treated with electric stimulation of the spinal cord]. *Ugeskr Laeger* 1992;154:1176-9.
26. Andersen C, Hole P, Oxhøj H. Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J* 1994;71:419-21.
27. Andersen C. Time dependent variation of stimulus requirements in spinal cord stimulation for angina pectoris. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:359-63.
28. Andersen C. Complications in spinal cord stimulation for treatment of angina pectoris. Differences in unipolar and multipolar percutaneous inserted electrodes. *Acta Cardiol* 1997;52:325-33.
29. Andersen C. Does heart rate variability change in angina pectoris patients treated

- with spinal cord stimulation? *Cardiology* 1998;89:14-8.
30. Andersen C, Hole P. Long-term home treatment with epidural analgesia does not affect later spinal cord stimulation in patients with otherwise intractable angina pectoris. *Clin J Pain* 1998;14:315-9.
31. Augustinsson LE. Spinal cord electrical stimulation in severe angina pectoris: surgical technique, intraoperative physiology, complications, and side effects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:693-4.
32. Bagger JP, Jensen BS, Johannsen G. Long-term outcome of spinal cord electrical stimulation in patients with refractory chest pain. *Clin Cardiol* 1998;21:286-8.
33. de Jongste MJ, Nagelkerke D, Hooyschuur CM, Journee HL, Meyler PW, Staal MJ, et al. Stimulation characteristics, complications, and efficacy of spinal cord stimulation systems in patients with refractory angina: a prospective feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1751-60.
34. de Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW, Hillege HL, Meyler PW, Staal MJ, et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. *Br Heart J* 1994;71:413-8.
35. De Landsheere C, Mannheimer C, Habets A, Guillaume M, Bourgeois I, Augustinsson LE, et al. Effect of spinal cord stimulation on regional myocardial perfusion assessed by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1992;69:1143-9.
36. Di Pastena A, Fioranelli M, Celleno D, Delli Muti M. SCS in intractable angina. *Minerva Anesthesiol* 2000;66:825-7.
37. Di Pede F, Zuin G, Giada F, Pinato G, Turiano G, Bevilacqua M, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on myocardial ischemia and heart rate variability: results of a 48-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J* 2001;2:690-5.
38. Ekre O, Borjesson M, Edvardsson N, Eliasson T, Mannheimer C. Feasibility of spinal cord stimulation in angina pectoris in patients with chronic pacemaker treatment for cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:2134-41.
39. Eliasson T, Albertsson P, Hardhammar P, Emanuelsson H, Augustinsson LE, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in angina pectoris with normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis* 1993;4:819-27.
40. Eliasson T, Jern S, Augustinsson LE, Mannheimer C. Safety aspects of spinal cord stimulation in severe angina pectoris. *Coron Artery Dis* 1994;5:845-50.
41. Eliasson T, Mannheimer C, Waagstein F, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, et al. Myocardial turnover of endogenous opioids and calcitonin-gene-related peptide in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing-induced angina pectoris. *Cardiology* 1998;89:170-7.
42. Garcia-Moll M, Serra R, Garcia-Moll X. [Refractory angina treated by spinal cord stimulation. The results of a long-term follow-up]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:321-6.
43. Gonzalez-Darder JM, Canela P, Gonzalez-Martinez V. High cervical spinal cord stimulation for unstable angina pecto-

- ris. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 56:20-7.
44. Greco S, Auriti A, Fiume D, Gazzeri G, Gentilucci G, Antonini L, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:26-32.
45. Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ, Pruim J, van der Wall EE, Vaalburg W, et al. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996;77:462-7.
46. Jessurun GA, Ten Vaarwerk IA, DeJongste MJ, Tio RA, Staal MJ. Sequelae of spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. Reliability and safety profile of long-term clinical application. *Coron Artery Dis* 1997;8:33-8.
47. Jessurun GA, DeJongste MJ, Hautvast RW, Tio RA, Brouwer J, van Lelieveld S, et al. Clinical follow-up after cessation of chronic electrical neuromodulation in patients with severe coronary artery disease: a prospective randomized controlled study on putative involvement of sympathetic activity. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22: 1432-9.
48. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Emanuelsson H, et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993;307:477-80.
49. Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, Manhem K, Wilhelmsson C. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. *Br Heart J* 1988;59:56-61.
50. Mobilia G, Zuin G, Zanco P, Di Pede F, Pinato G, Neri G, et al. [Effects of spinal cord stimulation on regional myocardial blood flow in patients with refractory angina. A positron emission tomography study]. *G Ital Cardiol* 1998;28:1113-9.
51. Murphy DF, Giles KE. Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain* 1987;28:365-8.
52. Norrsell H, Eliasson T, Mannheimer C, Augustinsson LE, Bergh CH, Andersson B, et al. Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover. *Eur Heart J* 1997;18:1890-6.
53. Norrsell H, Eliasson T, Albertsson P, Augustinsson LE, Emanuelsson H, Eriksson P, et al. Effects of spinal cord stimulation on coronary blood flow velocity. *Coron Artery Dis* 1998;9:273-8.
54. Norrsell H, Pilhall M, Eliasson T, Mannheimer C. Effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on myocardial ischemia and heart rate variability: further results from the ESBY study. *Cardiology* 2000;94:12-8.
55. Rapati D, Capucci R, Berti M, Danelli G, Torri G, Alfieri O. [Spinal cord stimulation and quality of life in patients with refractory angina]. *Minerva Anestesiol* 2001;67:803-10.
56. Rasmussen MB, Andersen C, Andersen P, Frandsen F. [Cost-benefit analysis of electric stimulation of the spinal cord in the treatment of angina pectoris]. *Ugeskr Laeger* 1992;154:1180-4.
57. Romano M, Auriti A, Cazzin R, Chiaranda G, Circo A, De Luca A, et al. [Epidural spinal stimulation in the treat-

- ment of refractory angina pectoris. Its clinical efficacy, complications and long-term mortality. An Italian multicenter retrospective study]. *Ital Heart J Suppl* 2000;1:97-102.
58. Sanderson JE, Ibrahim B, Waterhouse D, Palmer RB. Spinal electrical stimulation for intractable angina – long-term clinical outcome and safety. *Eur Heart J* 1994; 15:810-4.
59. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. *Heart* 1999;82:82-8.
60. Augustinsson LE. Epidural spinal electrical stimulation in peripheral vascular disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:205-6.
61. Broggi G, Servello D, Franzini A, Giorgi C, Luccarelli M, Ruberti U, et al. Spinal cord stimulation for treatment of peripheral vascular disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:439-41.
62. Broseta J, Garcia-March G, Sanchez MJ, Goncales J. Influence of spinal cord stimulation on peripheral blood flow. *Appl Neurophysiol* 1985;48:367-70.
63. Broseta J, Barbera J, de Vera JA, Barcia-Salorio JL, Garcia-March G, Gonzalez-Darder J, et al. Spinal cord stimulation in peripheral arterial disease. A cooperative study. *J Neurosurg* 1986;64:71-80.
64. Cassina I, Pinelli NM, Bentivegna E, Messina F, Piazza S, Comande C, et al. S.C.S. effectiveness in patients affected by peripheral chronic arterial disease: our 5 years experience. *Int Angiol* 1993;12:378-82.
65. Fiume D. Spinal cord stimulation in peripheral vascular pain. *Appl Neurophysiol* 1983;46:290-4.
66. Francaviglia N, Silvestro C, Maiello M, Bragazzi R, Bernucci C. Spinal cord stimulation for the treatment of progressive systemic sclerosis and Raynaud's syndrome. *Br J Neurosurg* 1994;8:567-71.
67. Franzetti I, De Nale A, Bossi A, Greco M, Morricone L, Ruggerini M, et al. Epidural spinal electrostimulatory system (ESES) in the management of diabetic foot and peripheral arteriopathies. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:705-8.
68. Galley D, Rettori R, Boccalon H, Medvedowsky A, Lefebvre JM, Sellier F, et al. [Electric stimulation of the spinal cord in arterial diseases of the legs. A multicenter study of 244 patients]. *J Mal Vasc* 1992; 17:208-13.
69. Gersbach P, Hasdemir MG, Stevens RD, Nachbur B, Mahler F. Discriminative microcirculatory screening of patients with refractory limb ischaemia for dorsal column stimulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:464-71.
70. Ghajar AW, Miles JB. The differential effect of the level of spinal cord stimulation on patients with advanced peripheral vascular disease in the lower limbs. *Br J Neurosurg* 1998;12:402-8.
71. Graber JN, Lifson A. The use of spinal cord stimulation for severe limb-threatening ischemia: a preliminary report. *Ann Vasc Surg* 1987;1:578-82.
72. Herreros J, Gil O, Hidalgo R, Ullan J. [Vascular effects of spinal cord electrostimulation. Possible mechanisms of action]. *Rev Esp Fisiol* 1989;45 Suppl:177-84.

73. Horsch S, Claeys L. Epidural spinal cord stimulation in the treatment of severe peripheral arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 1994;8:468-74.
74. Jacobs MJ, Jörning PJ, Beckers RC, Ubbink DT, van Kleef M, Slaaf DW, et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg* 1990;12:354-60.
75. Kumar K, Nath RK, Toth C. Spinal cord stimulation is effective in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Neurosurgery* 1997;40:503-8; discussion 508-9.
76. Meglio M, et al. Indications for spinal stimulation. *Proc. Symp. Amsterdam Excerpta Medica* 1981:60-6.
77. Meglio M, Cioni B. Personal experience with spinal cord stimulation in chronic pain management. *Appl Neurophysiol* 1982;45:195-200.
78. Mingoli A, Sciacca V, Tamorri M, Fiume D, Sapienza P. Clinical results of epidural spinal cord electrical stimulation in patients affected with limb-threatening chronic arterial obstructive disease. *Angiology* 1993;44:21-5.
79. Petrakis IE, Sciacca V. Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) in the testing period of spinal cord stimulation (SCS) in critical limb ischemia of the lower extremities. *Int Surg* 1999;84:122-8.
80. Petrakis IE, Sciacca V. Epidural spinal cord electrical stimulation in diabetic critical lower limb ischemia. *J Diabetes Complications* 1999;13:293-9.
81. Petrakis IE, Sciacca V. Spinal cord stimulation in critical limb ischemia of the lower extremities: our experience. *J Neurosurg Sci* 1999;43:285-93.
82. Rickman S, Wuebbels BH, Holloway GA, Jr. Spinal cord stimulation for relief of ischemic pain in end-stage arterial occlusive disease. *J Vasc Nurs* 1994;12:14-20.
83. Roldan P, Joanes V, Santamaria J, Barcia-Salorio JL, Casans I, Carbonell C, et al. Hemodynamic changes from spinal cord stimulation for vascular pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987;39:166-9.
84. Steude U, Abendroth D, Sunder-Plassmann L. Epidural spinal electrical stimulation in the treatment of severe arterial occlusive disease. *Acta Neurochir Suppl* 1991;52:118-20.
85. Visconti W, Fontana P, Buonocore P, Grillo N, Seno S. [Spinal electrostimulation in the treatment of advanced chronic obliterating arteriopathies]. *Minerva Cardioangiolog* 1996;44:19-27.
86. Barolat G, Schwartzmann R, Woo R. Epidural spinal cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Appl Neurophysiol* 1987;50:442-3.
87. Barolat G, Schwartzman R, Woo R. Epidural spinal cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;53:29-39.
88. Barolat G, Singh-Sahni K, Staas WE, Jr., Shatin D, Kercik B, Allen K. Epidural spinal cord stimulation in the management of spasms in spinal cord injury: a prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;64:153-64.
89. Blond S, Armignies P, Parker F, Dupard T, Guieu JD, Duquesnoy B, et al. [Chronic

- sciatalgia caused by sensitive deafferentiation following surgery for lumbar disk hernia: clinical and therapeutic aspects. Apropos of 110 patients]. *Neurochirurgie* 1991;37:86-95.
90. Buchhaas U, Koulousakis A, Nittner K. Experience with spinal cord stimulation (SCS) in the management of chronic pain in a traumatic transverse lesion syndrome. *Neurosurg Rev* 1989;12:582-7.
91. Calvillo O, Racz G, Didie J, Smith K. Neuroaugmentation in the treatment of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Acta Orthop Belg* 1998;64:57-63.
92. Cioni B, Meglio M, Pentimalli L, Visocchi M. Spinal cord stimulation in the treatment of paraplegic pain. *J Neurosurg* 1995;82:35-9.
93. Grabow TS, Tella PK, Raja SN. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: an evidence-based medicine review of the literature. *Clin J Pain* 2003;19:371-83.
94. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg* 2002;94:694-700; table of contents.
95. Kemler MA, Barendse GA, Van Kleef M, Van Den Wildenberg FA, Weber WE. Electrical spinal cord stimulation in reflex sympathetic dystrophy: retrospective analysis of 23 patients. *J Neurosurg* 1999;90:79-83.
96. Kim JH, Kim WT, Kang BG. IAA and N(6)-benzyladenine inhibit ethylene-regulated expression of ACC oxidase and ACC synthase genes in mungbean hypocotyls. *Plant Cell Physiol* 2001;42:1056-61.
97. Kumar K, Toth C, Nath RK. Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. *Surg Neurol* 1996;46:363-9.
98. Lazorthes Y, Siegfried J, Verdie JC, Casaux J. [Chronic spinal cord stimulation in the treatment of neurogenic pain. Cooperative and retrospective study on 20 years of follow-up]. *Neurochirurgie* 1995; 41:73-86.
99. Long DM, Erickson D, Campbell J, North R. Electrical stimulation of the spinal cord and peripheral nerves for pain control. A 10-year experience. *Appl Neurophysiol* 1981;44:207-17.
100. Meglio M, Cioni B, Prezioso A, Talamonti G. Spinal cord stimulation (SCS) in the treatment of postherpetic pain. *Acta Neurochir Suppl* 1989;46:65-6.
101. Meglio M, Cioni B, Prezioso A, Talamonti G. Spinal cord stimulation (SCS) in deafferentation pain. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:709-12.
102. Midha M, Schmitt JK. Epidural spinal cord stimulation for the control of spasticity in spinal cord injury patients lacks long-term efficacy and is not cost-effective. *Spinal Cord* 1998;36:190-2.
103. Nielson KD, Adams JE, Hosobuchi Y. Phantom limb pain. Treatment with dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 1975; 42:301-7.
104. Robaina FJ, Rodriguez JL, de Vera JA, Martin MA. Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;52:53-62.
105. Robaina FJ, Dominguez M, Diaz M, Rodriguez JL, de Vera JA. Spinal cord sti-

- mulation for relief of chronic pain in vasospastic disorders of the upper limbs. *Neurosurgery* 1989;24:63-7.
106. Sanchez-Ledesma MJ, Garcia-March G, Diaz-Cascajo P, Gomez-Moreta J, Broseta J. Spinal cord stimulation in deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;53:40-5.
107. Tsuda T, Tasker RR. [Percutaneous epidural electrical stimulation of the spinal cord for intractable pain – with special reference to deafferentation pain]. *No Shinkei Geka* 1985;13:409-15.
108. Batier C, Frerebeau P, Kong ASD, Privat JM, Roquefeuil B, Seignarbieux F, et al. [Posterior spinal cord neurostimulation in lumbar radiculitis pain. Apropos of 14 cases]. *Agressologie* 1989;30:137-8.
109. Bel S, Bauer BL. Dorsal column stimulation (DCS): cost to benefit analysis. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52:121-3.
110. Burchiel KJ, Anderson VC, Wilson BJ, Denison DB, Olson KA, Shatin D. Prognostic factors of spinal cord stimulation for chronic back and leg pain. *Neurosurgery* 1995;36:1101-10; discussion 1110-1.
111. de la Porte C, Siegfried J. Lumbosacral spinal fibrosis (spinal arachnoiditis). Its diagnosis and treatment by spinal cord stimulation. *Spine* 1983;8:593-603.
112. De La Porte C, Van de Kelft E. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain* 1993;52:55-61.
113. Devulder J, Dumoulin K, De Laat M, Rolly G. Infra-red thermographic evaluation of spinal cord electrostimulation in patients with chronic pain after failed back surgery. *Br J Neurosurg* 1996;10:379-83.
114. Devulder J, De Laat M, Van Bastelaere M, Rolly G. Spinal cord stimulation: a valuable treatment for chronic failed back surgery patients. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:296-301.
115. Devulder J, De Colvenaer L, Rolly G, Caemaert J, Calliauw L, Martens F. Spinal cord stimulation in chronic pain therapy. *Clin J Pain* 1990;6:51-6.
116. Fassio B, Sportes J, Romain M, Vallespir R. [Chronic medullary neurostimulation in lumbosacral spinal arachnoiditis]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1988;74:473-9.
117. Fiume D, Sherkat S, Callovini GM, Parziale G, Gazzeri G. Treatment of the failed back surgery syndrome due to lumbosacral epidural fibrosis. *Acta Neurochir Suppl* 1995;64:116-8.
118. Hieu PD, Person H, Houidi K, Rodriguez V, Vallee B, Besson G. [Treatment of chronic lumbago and radicular pain by spinal cord stimulation. Long-term results]. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61:271-7.
119. LeDoux MS, Langford KH. Spinal cord stimulation for the failed back syndrome. *Spine* 1993;18:191-4.
120. Leibrock LG, Meilman P, Cuka D, Green C. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic back and lower extremity pain syndromes. *Nebr Med J* 1984;69: 180-3.
121. Meglio M, Cioni B, Visocchi M, Tancredi A, Pentimalli L. Spinal cord stimulation in low back and leg pain.

- Stereotact Funct Neurosurg 1994;62: 263-6.
122. North RB, Fischell TA, Long DM. Chronic dorsal column stimulation via percutaneously inserted epidural electrodes. Preliminary results in 31 patients. *Appl Neurophysiol* 1977;40:184-91.
123. Ohnmeiss DD, Rashbaum RF, Bogdanffy GM. Prospective outcome evaluation of spinal cord stimulation in patients with intractable leg pain. *Spine* 1996;21:1344-50; discussion 1351.
124. Probst C. Spinal cord stimulation in 112 patients with epi-/intradural fibrosis following operation for lumbar disc herniation. *Acta Neurochir* 1990;107:147-51.
125. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Short test-period spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Minim Invasive Neurosurg* 1996;39:41-4.
126. Shatin D, Mullett K, Hults G. Totally implantable spinal cord stimulation for chronic pain: design and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9: 577-83.
127. Siegfried J, Lazorthes Y. Long-term follow-up of dorsal cord stimulation for chronic pain syndrome after multiple lumbar operations. *Appl Neurophysiol* 1982;45:201-4.
128. Slavin KV, Burchiel KJ, Anderson VC, Cooke B. Efficacy of transverse tripolar stimulation for relief of chronic low back pain: results of a single center. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73: 126-30.
129. Van de Kelft E, De La Porte C. Long-term pain relief during spinal cord stimulation. The effect of patient selection. *Qual Life Res* 1994;3:21-7.
130. Villavicencio AT, Leveque JC, Rubin L, Balsara K, Gorecki JP. Laminectomy versus percutaneous electrode placement for spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 2000;46:399-405; discussion 405-6.

8.2 Radiofrekvensbehandling

Tabell 8.2.1 Identifierade systematiska översikter och RCT.

Författare År, referens	Typ och ev antal av inkluderade studier
Geurts JW 2001 [1]	Systematisk översikt av 6 RCT 1966–2000
Geurts JW 2003 [4]	Dubbelblind RCT Multicenterstudie Patienter med lumbosakral radierande smärta Kv/Män: 61%/39% Medelålder: 45–47 år (SD: 11–12 år)
Niemistö L 2003 [2]	Systematisk översikt av 7 RCT 1966–februari 2002
Slipman CW 2003 [3]	Systematisk översikt av 3 RCT och en fallserie

ns = ingen signifikant skillnad; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SD = standarddeviation

Sammanfattning av inklusions- och exklusionskriterier	Kommentarer, slutsatser eller resultat
1) RCT 2) Mellangrupsanalyser presenterade 3) Smärta relaterad till ryggraden 4) Smärta >6 månaders duration 5) Inkluderat variabel för att mäta smärtlindring 6) Använt radiofrekvensmetoder 7) Författad på engelska	2 av 6 RCT bedömdes ha låg kvalitet enligt Jadads skala. I övrigt se texten
I: Aktiv radiofrekvensbehandling av dorsalsrotsgangliet (45 patienter, bortfall 2%). K: Sham-radiofrekvensbehandling av dorsalsrotsgangliet (38 patienter, bortfall 5%). 3 månaders uppföljning	<p><u>Primärt utfallsmått</u> Enligt förutbestämd beslutsregel: ns.</p> <p><u>Sekundära utfallsmått</u> Smärtintensitet (VAS-ben, VAS-rygg): ns Fysisk aktivitet: ns Användning av analgetika: ns Totalbedömning av effekt (GSER): ns SF 36: ns</p> <p>Vare sig primära eller sekundära resultatmått visar skillnader mellan grupperna efter tre månader</p>
Sökrutinen beskrivs i studiens Appendix 1, i sammanfattning: a) Långvarig smärta b) RCT c) Radiofrekvens	Se text
Sökrutinen beskrivs, i sammanfattning: ländryggssmärta	Se text

Referenser

1. Geurts JW, van Wijk RM, Stolker RJ, Groen GJ. Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: a systematic review of randomized clinical trials. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:394-400.
2. Niemistö L, Kalso E, Malmivaara A, Seitsalo S, Hurri H. Radiofrequency denervation for neck and back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration back review group. *Spine* 2003;28:1877-88.
3. Slipman CW, Bhat AL, Gilchrist RV, Issac Z, Chou L, Lenrow DA. A critical review of the evidence for the use of zygapophysial injections and radiofrequency denervation in the treatment of low back pain. *Spine J* 2003;3:310-6.
4. Geurts JW, van Wijk RM, Wynne HJ, Hammink E, Buskens E, Lousberg R, et al. Radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for chronic lumbosacral radicular pain: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2003;361:21-6.

8.4 Motor cortex-stimulering (MCS)

Tabell 8.4.1 Primärstudier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare År, referens	Typ av studie	Typ av smärta
Carroll D 2000 [1]	10 patienter Uppföljningsstudie	Fantomsmärta (n=3). Post-stroke (n=5). Traumatisk hjärnskada (n=1). Neurofibromatos (n=1)
Katayama Y 1994 [2]	3 patienter Uppföljningsstudie	Hjärnstamsinfarkt (n=3)
Mertens P 1999 [3]	20 patienter Uppföljningsstudie	Central neuropatisk smärta
Meyerson BA 1993 [4]	10 patienter Uppföljningsstudie	Central smärta (n=3). Perifer nervskada (n=2) Atypisk ansiktssmärta (n=5)
Nguyen JP 1999 [5]	32 patienter Uppföljningsstudie	Central smärta (n=13). Ansiktssmärta (n=12). Traumatisk ryggmärgsskada (n=3). Plexus brachialisskada (n=2). Herpes (n=1). Annan nervskada (n=1)
Rainov NG 2003 [6]	2 patienter Uppföljningsstudie	Atypisk ansiktssmärta (n=2)
Saitoh Y 2003 [7]	19 patienter Uppföljningsstudie	Post-stroke (n=9) Plexus brachialis (n=6). Fantomsmärta (n=2). Ryggmärgsskada (n=1). Traumatisk hjärnskada (n=1)
Tsubokawa T 1993 [8]	11 patienter Uppföljningsstudie	Central efter slaganfall (n=11)

Uppföljningstid	Resultat	Kommentarer
Upp till 31 mån	50% god smärtlindring	
3, 5 och 12 mån	1 patient "excellent", 1 patient "good" och 1 patient "fair"	
1 år	35% god, 15% måttlig smärtlindring	
4–28 mån	Ingen effekt vid central neuropatisk smärta, 1 patient 50% smärtlindring vid perifer nervskada, god effekt hos samtliga patienter med trigeminus-neuralgi	Generaliserade kramper vid teststimulering
27,3 mån i genomsnitt. Opererade mellan år 1993 och 1997	Mer än 40% smärtlindring hos 75% av alla opererade patienter	Inga kramper
72 mån	50% smärtlindring hos båda patienterna	
6–50 mån	God smärtlindring hos 9 patienter, måttlig smärtlindring hos 5 patienter	Subdural placering av stimuleringselektroden
2 år	8 patienter initialt god effekt, 5 patienter, god effekt efter 2 år	Inga kramper, 3 patienter re-opererade med justerat elektrodläge

Referenser

1. Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J, Aziz TZ. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 2000;84:431-7.
2. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain: experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:295-9.
3. Mertens P, Nuti C, Sindou M, Guenot M, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain: results of a prospective study in a 20-patient series. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73:122-5.
4. Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:150-3.
5. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, et al. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999;82:245-51.
6. Rainov NG, Heidecke V. Motor cortex stimulation for neuropathic facial pain. *Neurol Res* 2003;25:157-61.
7. Saitoh Y, Kato A, Ninomiya H, Baba T, Shibata M, Mashimo T, et al. Primary motor cortex stimulation within the central sulcus for treating deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 2003;87:149-52.
8. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.

8.5 Lesionella (destruerande) neurokirurgiska metoder

Tabell 8.5.1 DREZ(Dorsal Root Entry Zone)-operationer.

Författare År, referens	Studiedesign	Antal patienter	Orsak till smärta
Bernard EJ, Jr 1988 [1]	Uppföljningsstudie	28 patienter Kv/Män: 20/8	Ansiktssmärta
Bullard DE 1997 [2]	Uppföljningsstudie	25 patienter (7 bortfall 1 år)	Ansiktssmärta
Dreval ON 1993 [3]	Uppföljningsstudie	124 patienter	Plexus brachialis avulsion
Emery E 1997 [4]	Uppföljningsstudie	37 patienter Kv/Män: 5/32	Plexus brachialis avulsion
Falci S 2002 [5]	Uppföljningsstudie	41 patienter Kv/Män: 3/38	Ryggmärgsskada
Friedman AH 1984 [6]	Uppföljningsstudie	12 patienter	Postherpetisk neuralgi

Uppföljningstid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
Medel 7 mån	85% lyckade omedelbart postoperativt, 52% under follow-up. 67% med post-herpetisk neuralgi erhöjll total lindring	De flesta patienter visade mindre övergående felbedömning av egna kroppsrörelser på den behandlade sidan	Lågt
1 år	Omedelbar smärtlindring: 96% 1 mån: 76% god till utmärkt 3 mån: 68% god till utmärkt 1 år: 67% god till utmärkt	60% övergående postoperativ ataxi – borta efter 1 mån. 17% permanent ataxi	Lågt Intraoperativa hjärnstamsmätningar
Medel 47,5 mån	<u>God (>50%) smärtlindring</u> Omedelbar för 96% av patienterna med "DREZ-sulcomyelotomi", 75% med diskontinuerliga DREZ-lesioner. 87% god långtidseffekt	17% och 10% ataxi + reduktion av muskelstyrka. 4 och 15% dysestesi på samma sida	Lågt Två olika typer av DREZ-operation med ultraljud
Medel 60 mån (12–120 mån)	79% omedelbar god (>75%) smärtlindring. 66,5% smärtlindring vid uppföljning efter medel 60 mån	5% morbiditet. Ingen postoperativ motorisk påverkan	Lågt
1–7 år	88% fick mer än 50% smärtlindring, 84% fick 100% smärtlindring	14% motorisk störning, 9,3% läckage av cerebrospinalvätska	Lågt Intramedullär elektrisk guidning av DREZ-lesion förbättrade utfallet avsevärt. God effekt på "below-level" smärta om DREZ-lesionen också inkluderade 3–4 nivåer kaudalt om nivåer som är relevanta för smärtan
6–21 mån	8 god smärtlindring. 1 tillfredsställande smärtlindring. Smärta återkom inom 6–12 mån för 2 patienter	Ingen signifikant postoperativ neurologisk påverkan om temperaturen kontrollerades vid lesionen	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.5.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Antal patienter	Orsak till smärta
Friedman AH 1986 [7]	Uppföljningsstudie	56 patienter (47 traumarelaterade spinala skador varav 7 kvinnor)	Ryggmärgsskada
Friedman AH 1988 [8]	Uppföljningsstudie	39 patienter Kv/Män: 1/38	Plexus brachialis avulsion
Garcia-March G 1987 [9]	Uppföljningsstudie	6 SCS, 11 DREZ	Plexus brachialis avulsion
Gorecki JP 1995 [10]	Uppföljningsstudie	39 patienter	Ansiktssmärta
Ishijima B 1988 [11]	Uppföljningsstudie	35 patienter	Deafferenteringssmärta

Uppföljningstid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
6 mån–5 år	50% god effekt, 74% av patienterna med "at level pain", 20% av patienterna med "below level pain"	3 patienter med sign ny svaghet, 2 med ny dyssehesi	Lågt Responders: Patienter med smärta från skadans nivå och med smärta från ena kroppshalvan
14 mån–10 år	54% (av 18) med en DREZ-lesion hade god, långvarig smärtlindring. 72% (av 21) med multipla små lesioner	50–60% av patienterna hade mild neurologisk påverkan tidigt postoperativt. 1 av 3 av patienterna hade långvarig mild påverkan på motorisk funktion	Lågt Jämför en DREZ-lesion med multipla små lesioner
SCS: 4 mån DREZ: 17 mån	<u>SCS</u> 2 smärtfria 1 smärtlindring 3 ingen effekt. <u>DREZ</u> 3 smärtfria 3 påtaglig lindring 5 smärtan återkom	Inga allvarliga biverkningar eller bestående följd tillstånd	Lågt Studien jämför två metoder: DREZ vs SCS
Medel 32 mån (1–61 mån)	54% tillfredsställande eller bättre resultat. 38% förbättrad livskvalitet	38% extremitetsdysfunktion, 23% ataxi. 1 hjärnhinneinflammation, 2 hörselbortfall, 1 retinal artäremboli	Lågt "Nuclens caudalis DREZ-koagulation"
Medel 32 mån	Totalt 65,5% tillfredsställande smärtlindring. 84% för plexus brachialis avulsion, 50% för extremitetssmärta utan rot-avulsion, 33% för smärta från bålen eller visceral smärta	Komplikationer tillstöttes för 60% av patienterna, ingen allvarlig. 2 avlidna pga gastrointestinal sjukdom	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.5.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Antal patienter	Orsak till smärta
Powers SK 1988 [12]	Uppföljningsstudie	40 patienter	Deafferenteringssmärta
Prestor B 2001 [13]	Uppföljningsstudie	40 patienter Kv/Män: 11/29	Deafferenteringssmärta (21 plexus brachialis avulsion)
Rath SA 1996 [14]	Uppföljningsstudie	51 patienter Kv/Män: 12/39	Cervikalrot-avulsion, ryggmärgsskada postherpetisk neuralgi
Rath SA 1997 [15]	Uppföljningsstudie	68 patienter Kv/Män: 13/55	Ryggmärgs- och perifera nervskador
Samii M 2001 [16]	Uppföljningsstudie	47 patienter Kv/Män: 9/38	Plexus brachialis avulsion

Uppföljningstid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
	God smärtlindring på lång sikt för alla patienter med plexus brachialis avulsion. Ingen effekt på perifer nervskada		Lågt Möjliga mekanismer för smärtkontroll är beskrivna
20–120 mån	95% av patienter med plexus brachialis avulsion hade >50% smärtlindring vid uppföljning	15% övergående sensoriska neurologiska störningar varande upp till 8 v. Permanent sensorisk och motorisk påverkan i ett fall	Lågt DREZ "junctional coagulation" med bipolära tänger
52–76 mån	Cervikalrot-avulsion: 77% god eller tillfredsställande långvarig smärtlindring. Ryggmärgs-injektion: 55% Postherpetisk neuralgi: 20%	3 avlidna, 16% permanent gångstörningar (mest postherpetisk neuralgi), 18% mindre neurologisk påverkan	Lågt Dåligt resultat för fall med ryggmärgscystor och diffus smärt-distribution
Medel 51–52 mån	Cervikalrot-avulsion: 82% god eller tillfredsställande. Ryggmärgsskador: 57%. Postherpetisk neuralgi: 20%	Allvarliga postoperativa komplikationer i 6/12 opererades för postherpetisk neuralgi. 2/67 opererades för andra skador	Lågt Långvarig smärta från perifer nervskada är mycket mindre påverkbar med DREZ-operation
Medel 14 år (2–18 år)	75% omedelbar signifikant smärtlindring, 63% långvarig smärtreduktion. Ingen korrelation mellan durationen av smärtan och utfallet av DREZ-operationen	2 subduralt hematoma 7 (15%) motor svaghet i nedre extremiteter	Lågt DREZ "radio-frequency thermocoagulation". Förbättrade koagulationselektroder minskade antalet komplikationer

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.5.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Antal patienter	Orsak till smärta
Sampson JH 1995 [17]	Uppföljningsstudie	39 patienter Kv/Män: 8/31	Smärta efter trauma mot ryggmärgens ändparti och cauda equina
Saris SC 1985 [18]	Uppföljningsstudie	22 patienter Kv/Män: 2/20	Postamputation smärta (fantom och stump)
Sindou M 2001 [19]	Uppföljningsstudie	44 patienter Kv/Män: 12/30	Ryggmärgs-/cauda equina- skador
Spaic M 2002 [20]	Uppföljningsstudie	26 patienter Kv/Män: 2/24	Ryggmärgs- och cauda equina skador T9–L4 (huvudsakligen skottskador)

Uppföljningstid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
Medel 3 år	54% smärtfria utan mediciner. 20% behövde icke-narkotiska läkemedel	4 svaghet, 3 urinblåse- eller sexuell dysfunktion, 2 läckage av cerebrospinalvätska, 2 sårinfektion. 79,5% utan allvarliga komplikationer	Lågt Komplikationer huvudsakligen för bilaterala DREZ-lesioner
6 mån–4 år	36% fick smärtlindring. God hos 6 av 9 med enbart fantomsmärta och hos 5 av 6 med avulsion	1 epiduralhematom → monoplegia. 9 patienter med mindre kvarstående neurologisk påverkan (motor weakness etc)	Lågt Dåligt resultat hos patienter med både fantom- och stumpsmärta eller enbart stumpsmärta. Begränsad användbarhet för postamputations-smärta
Medel 6 år (1–20 år)	70% omedelbar smärtlindring, 60% långvarig smärtlindring, 68% god för segmentell smärta, 0% för infraläsional smärta, 88% god för paroxysmal smärta, 26% god för kontinuerlig smärta	3 läckage av cerebrospinalvätska, 2 sårinfektion, 1 subkutant hematom	Lågt DREZ-operation borde inkluderas för behandling av segmentell smärta beroende på ryggmärgsskada
Medel 37 mån (13–50 mån)	88% omedelbar smärtlindring, 69% långvarig smärtlindring		Lågt Begränsat område, regelbundet återkommande och mekanisk karaktär av smärtan mest relevanta prediktorer för smärtlindring med DREZ-operation

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.5.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Antal patienter	Orsak till smärta
Tasker RR 1992 [21]	Uppföljningsstudie	103 patienter	Ryggmärgslesioner
Thomas DG 1994 [22]	Uppföljningsstudie	44 patienter Kv/Män: 2/42	Plexus brachialis avulsion
Thomas DG 1984 [23]	Uppföljningsstudie	34 patienter Kv/Män: 2/32	Plexus brachialis avulsion
Young RF 1990 [24]	Uppföljningsstudie	78 patienter	Deafferenteringssmärta. 22 plexus brachialis avulsion. 20 ryggmärgsskada. 16 postherpetisk neuralgi. 9 postamputation

SCS = ryggmärgsstimulering

Uppföljningstid	Resultat	Komplikationer	Bevisvärde Kommentarer
	<p><i>Minskning med ablativa metoder</i> Konstant smärta: 26% Återkommande smärta: 89% Provocerad smärta: 84%.</p> <p><i>Stimulationsmetoder</i> Konstant smärta: 36% Återkommande smärta: 0% Provocerad smärta: 0%</p>		Lågt Studie jämför två metoder: Ablationskirurgi (DREZ, kordotomi) vs stimulering (SCS, DBS)
Medel 63 mån (15–150 mån)	68% god smärtlindring. 11% tillfredsställande smärtlindring	18% kvarstående neurologisk påverkan (8/44)	Lågt
4–44 mån	62% god smärtlindring, 24% tillfredsställande smärtlindring, 14% dålig smärtlindring	Postoperativa motoriska och sensoriska förändringar i 50%, signifikant i 12%	Lågt Vaken potentiell monitorering för säkrare procedur
Medel 3,1–5 år	67–68% tillfredsställande smärtlindring med radiofrekvenslesion. 45% med laserlesion	Neurologiska komplikationer (svaghet i benet på samma sida, förlust av proprioception) minskade från 52% till 8% med kontroll av radiofrekvens-elektrodens temperatur/varaktighet. 15% komplikationer i lasergruppen	Lågt Radiofrekvenslesion jämförd med koldioxidlaserlesion

Referenser

1. Bernard EJ, Jr, Nashold BS, Jr, Caputi F. Clinical review of nucleus caudalis dorsal root entry zone lesions for facial pain. *Appl Neurophysiol* 1988;51:218-24.
2. Bullard DE, Nashold BS, Jr. The caudalis DREZ for facial pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;68:168-74.
3. Dreval ON. Ultrasonic DREZ-operations for treatment of pain due to brachial plexus avulsion. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;122:76-81.
4. Emery E, Blondet E, Mertens P, Sindou M. Microsurgical DREZotomy for pain due to brachial plexus avulsion: long-term results in a series of 37 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;68:155-60.
5. Falci S, Best L, Bayles R, Lammertse D, Starnes C. Dorsal root entry zone micro-coagulation for spinal cord injury-related central pain: operative intramedullary electrophysiological guidance and clinical outcome. *J Neurosurg* 2002;97:193-200.
6. Friedman AH, Nashold BS, Jr, Ovelmen-Levitt J. Dorsal root entry zone lesions for the treatment of post-herpetic neuralgia. *J Neurosurg* 1984;60:1258-62.
7. Friedman AH, Nashold BS, Jr. DREZ lesions for relief of pain related to spinal cord injury. *J Neurosurg* 1986;65:465-9.
8. Friedman AH, Nashold BS, Jr, Bronec PR. Dorsal root entry zone lesions for the treatment of brachial plexus avulsion injuries: a follow-up study. *Neurosurgery* 1988;22:369-73.
9. Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Diaz P, Yague L, Anaya J, Goncalves J, et al. Dorsal root entry zone lesion versus spinal cord stimulation in the management of pain from brachial plexus avulsion. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987;39:155-8.
10. Gorecki JP, Nashold BS, Jr, Rubin L, Ovelmen-Levitt J. The Duke experience with nucleus caudalis DREZ coagulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65:111-6.
11. Ishijima B, Shimoji K, Shimizu H, Takahashi H, Suzuki I. Lesions of spinal and trigeminal dorsal root entry zone for deafferentation pain. Experience of 35 cases. *Appl Neurophysiol* 1988;51:175-87.
12. Powers SK, Barbaro NM, Levy RM. Pain control with laser-produced dorsal root entry zone lesions. *Appl Neurophysiol* 1988;51:243-54.
13. Prestor B. Microsurgical junctional DREZ coagulation for treatment of deafferentation pain syndromes. *Surg Neurol* 2001;56:259-65.
14. Rath SA, Braun V, Soliman N, Antoniadis G, Richter HP. Results of DREZ coagulations for pain related to plexus lesions, spinal cord injuries and post-herpetic neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:364-9.
15. Rath SA, Seitz K, Soliman N, Kahamba JF, Antoniadis G, Richter HP. DREZ coagulations for deafferentation pain related to spinal and peripheral nerve lesions: indication and results of 79 consecutive procedures. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;68:161-7.
16. Samii M, Bear-Henney S, Ludemann W, Tatagiba M, Blomer U. Treatment of refractory pain after brachial plexus avul-

- sion with dorsal root entry zone lesions. *Neurosurgery* 2001;48:1269-75; discussion 1275-7.
17. Sampson JH, Cashman RE, Nashold BS, Jr, Friedman AH. Dorsal root entry zone lesions for intractable pain after trauma to the conus medullaris and cauda equina. *J Neurosurg* 1995;82:28-34.
18. Saris SC, Iacono RP, Nashold BS, Jr. Dorsal root entry zone lesions for post-amputation pain. *J Neurosurg* 1985;62:72-6.
19. Sindou M, Mertens P, Wael M. Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 2001;92:159-71.
20. Spaic M, Markovic N, Tadic R. Microsurgical DREZotomy for pain of spinal cord and Cauda equina injury origin: clinical characteristics of pain and implications for surgery in a series of 26 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:453-62.
21. Tasker RR, DeCarvalho GT, Dolan EJ. Intractable pain of spinal cord origin: clinical features and implications for surgery. *J Neurosurg* 1992;77:373-8.
22. Thomas DG, Kitchen ND. Long-term follow up of dorsal root entry zone lesions in brachial plexus avulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:737-8.
23. Thomas DG, Jones SJ. Dorsal root entry zone lesions (Nashold's procedure) in brachial plexus avulsion. *Neurosurgery* 1984;15:966-8.
24. Young RF. Clinical experience with radiofrequency and laser DREZ lesions. *J Neurosurg* 1990;72:715-20.

9. Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS)

Tabell 9.1 Systematiska översikter.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Carroll D 2000 [1]	Systematisk översikt 19 RCT	Vuxna med långvarig smärta ≥3 mån Ej migrän, angina, huvudvärk, dysmenorré 652 patienter	I: TENS. K1: Sham-TENS. K2: Ingen beh
Furlan AD 2005 [2]	Systematisk översikt 2 RCT om TENS (se Kapitel 11)	Ländryggssmärta 170 patienter	I1: Akupunktur. I2: TENS. K: Placebo
McQuay HJ 1997 [3]	Systematisk översikt 38 RCT om TENS	Långvarig smärta av olika ursprung	I: TENS (hög- eller lågfrekvent). K1: Sham-TENS. K2: Annan aktiv behandling
Milne S 2001 [4]	Systematisk översikt 5 RCT	Långvarig ländryggssmärta 421 patienter	I: TENS (251). K: Sham-TENS (170)
Osiri M 2000 [5]	Systematisk översikt 6 RCT eller crossover- studier	Knäartros 148 patienter	I: TENS. K: Placebo
SBU 2000 [6]	Systematisk översikt 4 RCT om TENS	Långvarig ländryggssmärta	I1: TENS. I2: Neuromuskulär elektrisk stimulering. K1: Placebo-TENS. K2: Ingen behandling

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
TENS = transkutan elektrisk nervstimulering; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde: För den systematiska översikten Kommentarer: Om ingående primärstudier
VAS Kategoriska skalor Totalbedömning	Motsägande resultat men 10 av 15 studier visar bättre effekt av TENS än inaktiv behandling. Högfrekvent och låg- frekvent TENS lika effekt	Medelhögt bevisvärde Ingående studier av acceptabel kvalitet
Smärtintensitet Funktionsstatus	Ingen skillnad mellan I1 och I2	Medelhögt bevisvärde
Klinisk värdering av smärta	Det vetenskapliga under- laget är otillräckligt för slutsatser om TENS effekt	Medelhögt bevisvärde Ingående studier av låg kvalitet
Smärta Funktion Totalbedömning "Disability"	Ingen skillnad mellan grupperna för något utfallsmått	Medelhögt bevisvärde Ingående studier av acceptabel kvalitet
Smärta Stelhet	I signifikant bättre än K. <i>Smärta</i> Effektstorlek -0,75. <i>Stelhet</i> Effektstorlek 3,91	Medelhögt bevisvärde Ingående studier av acceptabel kvalitet
VAS-effekt	Motsägande fynd därmed inte möjligt att dra några slutsatser om TENS smärtlindrande effekt	Medelhögt bevisvärde Ingående studier: 3 hög kvalitet, 1 låg kvalitet

Tabell 9.2 Primärstudier.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Köke AJ 2004 [7]	RCT Enkelblind	Långvarig smärta 180 patienter Kv/Män: 125/55	I1: TENS (hög frekvens-låg intensitet). I2: TENS (hög frekvens-hög intensitet). I3: TENS, patientens val
Law PP 2004 [8]	RCT Dubbelblind	Knäledssmärta 36 patienter Kv/Män: 35/1 Medelålder: I1: 87,2 år I2: 84,3 år I3: 80 år K: 83,2 år	I1: TENS 2 Hz. I2: TENS 100 Hz. I3: TENS 2/100 Hz. K: Placebo
Melzack R 1983 [9]	RCT Dubbelblind	Ländryggssmärta 41 patienter Kv/Män: 22/19 Medelålder: 46,3 år	I: TENS 4–8 Hz (20). K: Massage (21). 2 ggr/v i 30 min

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS Totalbedömning	Ingen skillnad mellan de olika stimuleringsformerna	Medelhögt Eftersom placebo eller ingen beh saknas går det inte att dra några slutsatser om den smärtlindrande effekten av TENS
VAS Funktionell bedömning "Time up-and-go test"	I1, I2 och I3 signifikant mer smärtlindring jämfört med K1 vid 2 v uppföljning. Ingen skillnad mellan I1, I2 och I3	Medelhögt
McGill Pain Questionnaire mätt efter varje beh. Redovisas som ett medelvärde för varje behgrupp	Signifikant bättre smärtlindring i I jämfört med K. I: -70% K: -37% ($p < 0,001$)	Medelhögt Inget bortfall. Smärtduration medel 36 veckor

Tabell 9.3 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Chabal C 1998 [10] USA	Retrospektiv okontrollerad före–efterstudie. Kostnadsberäkning genom simulerings- modell	376 slumpmässigt utvalda patienter	Långtids-TENS

TENS = transkutan elektrisk nervstimulering

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Läkemedelsanvändning Sjukgymnastik Arbetsterapi	Direkta	Kostnad läkemedel: -55%. Kostnad sjukgymnastik/ arbetsterapi: -69%	Acceptabel kvalitet

Tabell 9.4 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Al-Smadi J, 2003 [11]	Ländryggssmärta hos patienter med multipel skleros	Små grupper
Cheing GL, 1999 [12]	Ländryggssmärta	Stimulering 60 min vid ett tillfälle. Små grupper
Cheing GL, 2003 [13]	Långvarig knäledssmärta	Små grupper. Randomisering ej beskriven. Ej blindad
Graff-Radford SB, 1989 [14]	Långvarig smärta med triggerpunkter	Enstaka, kort behandling på ett fåtal patienter/ behandlingsmetod. Skillnader mellan grupperna i VAS vid start
Kavuncu V, 1994 [15]	Käkledsdysfunktion	Endast abstrakt på engelska, artikel på turkiska
Linde C, 1995 [16]	Smärtsam käkledslåsning	Ingen uppgift om smärtduration
MacDonald AJR, 1995 [17]	Neurogen smärta	Få patienter. Transkutan elektrisk ryggmärgsstimulering – udda metod
Mannheimer C, 1984 [18]	Angina pectoris	Få patienter
Weiner DK, 2003 [19]	Ländryggssmärta	Få individer i varje grupp. Ej blindad utvärderare. Kort uppföljningstid

VAS = visuell analogskala

Referens

1. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramèr M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD003222. DOI: 10.1002/14651858.CD003222.
2. Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, Tsukayama H, Lao L, Koes BW, et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001351. DOI: 10.1002/14651858.CD001351.pub2.
3. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess* 1997;1:i-iv, 1-135.
4. Milne S, Welch V, Brosseau L, Saginur M, Shea B, Tugwell P, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003008.
5. Osiri M, Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Tugwell P, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002823. DOI: 10.1002/14651858.CD002823.
6. SBU. Ont i ryggen, ont i nacken. En evidensbaserad kunskapssammanställning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2000. SBU-rapport nr 145/1+2. ISBN 91-87890-60-7, 91-87890-65-8.
7. Köke AJ, Schouten JS, Lamerichs-Geelen MJ, Lipsch JS, Waltje EM, van Kleef M, et al. Pain reducing effect of three types of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with chronic pain: a randomized crossover trial. *Pain* 2004; 108:36-42.
8. Law PP, Cheing GL. Optimal stimulation frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on people with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med* 2004;36:220-5.
9. Melzack R, Vetere P, Finch L. Transcutaneous electrical nerve stimulation for low back pain. A comparison of TENS and massage for pain and range of motion. *Phys Ther* 1983;63:489-93.
10. Chabal C, Fishbain DA, Weaver M, Heine LW. Long-term transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) use: impact on medication utilization and physical therapy costs. *Clin J Pain* 1998;14:66-73.
11. Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, Cramp AF, Noble G, Walsh DM, et al. A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2003;17:742-9.
12. Cheing GL, Hui-Chan CW. Transcutaneous electrical nerve stimulation: nonparallel antinociceptive effects on chronic clinical pain and acute experimental pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:305-12.
13. Cheing GL, Tsui AY, Lo SK, Hui-Chan CW. Optimal stimulation duration of tens

- in the management of osteoarthritic knee pain. *J Rehabil Med* 2003;35:62-8.
14. Graff-Radford SB, Reeves JL, Baker RL, Chiu D. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on myofascial pain and trigger point sensitivity. *Pain* 1989;37:1-5.
15. Kavuncu V, Danisger S, Kozakcioglu M, Ömer SRA, Yücel K. Comparison of the efficacy of TENS and ultrasound in temporomandibular joint dysfunction syndrome. *J Rheum Med Rehab* 1994;5:38-42.
16. Linde C, Isacson G, Jonsson BG. Outcome of 6-week treatment with transcutaneous electric nerve stimulation compared with splint on symptomatic temporomandibular joint disk displacement without reduction. *Acta Odontol Scand* 1995;53:92-8.
17. MacDonald AJR, Coates TW. The discovery of transcutaneous spinal electroanalgesia and its relief of chronic pain. *Physiotherapy* 1995;81:653-61.
18. Mannheimer C, Carlsson CA, Vedin A, Wilhelmsson C. Gynnsam behandling av angina pectoris med transkutan elektrisk nervstimulering. *Läkartidningen* 1984; 81:779-81.
19. Weiner DK, Rudy TE, Glick RM, Boston JR, Lieber SJ, Morrow LA, et al. Efficacy of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:599-608.

10. Fysisk aktivitet/träning, avspänning, biofeedback, massage, manipulation och fysikalisk terapi samt ortoser

Tabell 10.1 Träning som behandling i nacke och axlar.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Ahlgren C 2001 [1]	RCT Ej blindad	Nack-/axelsmärta 126 patienter Kv/Män: 126/0 Medelålder: 38 år	I1: Styrka. I2: Uthållighet. I3: Koordination. I4: Undervisning i stresshantering samt avslappning. 10 v
Bang MD 2000 [2] (i 2 tabeller)	RCT Forskare blindad	Impingement axel 52 patienter Kv/Män: 22/30 Medelålder: 43,5 år Smärta medel 5 mån	I1: Träning. I2: Träning och manuell terapi (=passiv mobilisering). 3–4 v
Bronfort G 2001 [3] (i 2 tabeller)	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 191 patienter Medelålder: 44,3 år	I1: Manipulation + aerobisk träning, progressiv styrketräning + hemträning. I2: MedX progressiv styrketräning av nacken + hemträning. I3: Manipulation + sham- microcurrent-terapi hemträning. 11 v
Brox JI 1993, 1999 [5,4]	RCT Forskare blindad	Rotatorkuff-syndrom 125 patienter Medelålder: 47 år	I1: Artroskopi + postoperativa råd. I2: Professionellt ledd träning + hemträning + undervisning (3–6 mån). K: Placebo-laser (12 ggr)
Evans R 2002 [6]	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 178 patienter Kv/Män: 59%/41% Medelålder: 44,3 år	I1: Manipulation, träning för hela kroppen och speciellt för nacken. I2: Manipulation, träning av nacken och övre kropp med apparater. I3: Manipulation, sham-mikrovågbeh

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Syresättning, styrka, uthållighet, koordination, smärta, muskelbiopsi	I1, I2 och I3 förbättrades betr syresättning, styrka, uthållighet, koordination, smärta. I1 bättre än I4 betr styrka och maximal smärta	Medelhögt Ingen uppföljning
Upplevd axelfunktion, modifierad Oswestry, VAS, isometrisk styrka	I2 bättre betr smärta, styrka och funktion efter beh och betr funktion vid uppföljning	Medelhögt 1 mån uppföljning
Neck Disability Index, SF-36, smärta, ROM (nacke), styrka, uthållighet	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna, men alla förbättrades till v 11 betr Neck Disability Index, SF-36, smärta. I3 var sämre än I1 och I2 betr styrka, uthållighet och ROM. Resultatet kvarstod till 1 års uppföljning då man också såg en signifikant skillnad betr smärta för fördel till I1 och I2	Högt 3, 6 och 12 mån uppföljning
Neer Shoulder Score, ROM, VAS	I1 och I2 var bättre vid 6 mån uppföljning jämfört med K betr Neer Shoulder Score. Inga signifikanta skillnader mellan grupper vid 2,5 års uppföljning. Alla blev bättre	Medelhögt 3, 6 mån och 2,5 års uppföljning
Smärtintensitet, aktivitetsbegränsning, allmän hälsa	I1 och I2 blev bättre betr smärta än enbart manipulation, effekten kvarstod till uppföljning. Inga grupp-skillnader betr aktivitetsbegränsning eller allmän hälsa	Högt 2 års uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Jensen IB 2001 [7]	RCT Ej blindad	Nack- och ryggsmärta 214 patienter Kv/Män: 117/97 Medelålder: 43 år	I1: Beteendeorienterad sjukgymnast-beh. I2: Kognitiv beteendeterapi. I3: Beteendeorienterad sjukgymnast-beh och kognitiv beteendeterapi (rehabilitation). K: Standardbeh
Jordan A 1998 [8]	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 119 patienter Kv/Män: 88/31 Medelålder: 36 år	I1: Intensivträning + nackskola. I2: Sjukgymnastbeh + nackskola. I3: Manipulation + nackskola
Persson LC 1996, 1997, 1997, 2001 [9–12]	RCT Ej blindad	Cervikobradiell smärta 81 patienter Kv/Män: 37/44 Medelålder: 47,5 år	I1: Nackkirurgi. I2: Sjukgymnastisk beh. I3: Halskrage
Söderlund A 2001 [13]	RCT Oberoende utvärderare för fysiska mätningar	Whiplash-relaterad skada 33 patienter Kv/Män: 19/14 Medelålder: 40 år	I1: Sjukgymnastik med beteendemedicinskt förhållningssätt. I2: Sjukgymnastik i symtomlindringssyfte utan beteendemedicinska komponenter

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Sjukskrivning, förtidspensionering, SF-36	Vid 18 mån uppföljning signifikant lägre grad av förtidspensionering och högre SF-36 för kvinnor i I1 och I2 jämfört med K. Inga skillnader betr sjukskrivning mellan grupperna. Inga skillnader mellan I1, I2 och I3, dvs de enskilda åtgärderna gav samma resultat som den kombinerade rehabiliteringen	Högt 6 och 18 mån uppföljning
VAS, Disability Index, medicin, upplevd effekt, ROM, styrka, uthållighet	Alla grupper blev bättre betr smärta, medicin, Disability Index och effekten kvarstod till 12 mån. Inga skillnader mellan grupperna	Högt 12 mån uppföljning
VAS (smärta), SIP, Mood Adjective Check List	I1 hade vid avslutad beh bättre styrka och postural kontroll än I2 och I3. I1 och I2 var bättre betr VAS och SIP vid avslutad beh. Inga gruppskillnader vid 12 mån uppföljning	Medelhögt 12 mån uppföljning. Vid uppföljningen hade flera patienter gått över till andra grupper dvs grupperna blev blandade, men enligt analyserna påverkade detta inte resultaten
ROM, self-efficacy, funktionsinskränkning, coping, NRS (smärta), förväntningar, konsumentfrågor	Alla blev bättre betr NRS, PDI, hållning, sträckning och böjning (ROM) nacke, I1 upplevde sig klara av dagliga aktiviteter bättre och tillämpade inlärd övningar för att förebygga besvär mer ofta vid 3 mån uppföljning jämfört med I2	Medelhögt 3 mån uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Taimela S 2000 [14]	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 76–14=62 patienter Kv/Män: 54/22 Medelålder: 42,3 år	I1: Postural kontrollträning + avspänning + beteendestöd. I2: Hemträning. I3: Råd om träning
Viljanen M 2003 [15]	RCT Ej blindad	Nacksmärta 393 patienter Kv/Män: 393/0 Medelålder: 45 år	I1: Dynamisk muskelträning. I2: Avspänning. K: Vanliga dagliga aktiviteter
Waling K 2000, 2002 [16,17]	RCT Ej blindad	Trapeziusmyalgi 126 patienter Kv/Män: 126/0 Medelålder: 38 år	I1: Styrketräning. I2: Uthållighetsträning. I3: Koordinationsträning. I4: Diskussion om stresshantering
Ylinen J 2003 [18]	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 179 patienter Kv/Män: 179/0 Medelålder: 45,3 år	I1: Uthållighetsträning. I2: Styrketräning. I3: Råd om stretching och aerobiska övningar att göra hemma

beh = behandling; betr = beträffande; FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire;
I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; MedX-träning = progressiv styrketräning med träningsmaskin;
NRS = numerisk skala; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; ROM = Range of Movement;
Self-efficacy = patientens tro på sin egen förmåga; SIP = Sickness Impact Profile; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta, VAS (funktionsinskränkning), ROM, FABQ, trycksmärta tröskel, totalbedömning (1=mycket försämrad–5=mycket förbättrad)	<u>Totalbedömning</u> I1: 4,6 I2: 3,8 K: 3,3 I1, I2 signifikant bättre än K ($p<0,001$). <u>Smärta</u> Ingen skillnad mellan grupperna. I1 hade minskade nacksymtom, ökade sin generella hälsa och hade högre upplevd arbetsförmåga jämfört med I2 och I3	Högt 12 mån uppföljning
VAS (nacksmärta)	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Vanliga aktiviteter är lika effektiva som träning och avspänning för patienter med nacksmärta	Högt 6 och 12 mån uppföljning
3 olika VAS (smärta), Algometer	I1, I2 och I3 visade likartad smärtreduktion efter behandling. Smärtan kvarstod på den nivån till 8 mån uppföljning. Inga gruppskillnader mellan I1, I2, I3 och I4. Vid 3 års uppföljning skilde sig inte längre studiepopulationen från bortfallgruppen i något mått	Högt 3 års uppföljning
VAS (smärta och funktionsinskränkning), Neck Disability Index, depression, isometrisk styrka, ROM	Vid 12 mån hade I1 och I2 mindre smärta och funktionsinskränkning och större ROM än I3. Inga skillnader mellan I1 och I2. <u>VAS (smärta)</u> I1: –35 mm I2: –40 mm K: –16 mm I1, I2 signifikant bättre än K ($p<0,001$)	Högt Interventionen var 12 mån i hemmet

Tabell 10.2 Träning som behandling vid ländryggssmärta.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Brox J 2003 [19] Keller A 2004 [20]	RCT Forskaren blindad	Långvarig ländryggssmärta 124 patienter Kv/Män: 62%/38% Medelålder: 43 år	I1: Lumbal kirurgi (fusion), postoperativa råd om fysisk aktivitet + sjukgymnastik (inkl träning). I2: Kognitiv intervention + träning
Friedrich M 1998 [21]	RCT Forskare och patienterna (delvis) blindade	Långvarig ländryggssmärta 98 patienter Kv/Män: 48/46 Medelålder: 44,1 år	I1: Standardträning. I2: Träning + motiveringsprogram
Frost H 1995, 1998 [22,23]	RCT Forskaren blindad	Långvarig ländryggssmärta 71 patienter Kv: 37, M: 34 Medelålder: 36 år	I1: Fitnessträning + hemträning + ryggskola. I2: Hemträning + ryggskola
Jensen IB 2001 [7]	RCT Ej blindad	Nack- och ryggsmärta 214 patienter Kv/Män: 117/97 Medelålder: 43 år	I1: Beteendeorienterad sjukgymnastbeh. I2: Kognitiv beteendeterapi. I3: Beteendeorienterad sjukgymnastbeh och kognitiv beteendeterapi (rehabilitation). K: Standardbeh
Kaser L 2001 [24] Mannion AF 2001 [25,26] Mannion AF 1999 [27]	RCT Patienterna delvis blindade	Långvarig ländryggssmärta 148 patienter (127 kvar vid 12 mån) Kv/Män: 84/64 Medelålder: 43 år	I1: Aktiv sjukgymnastbeh. I2: Apparatträning. I3: Lågintensiv aerobisk träning
Kankaanpää M 1999 [28]	RCT Ej blindad	Långvarig ländryggssmärta 59 patienter Kv/Män: 22/37 Medelålder: 39 år	I1: Graderad progressiv träning + hemträning. I2: Passiva modaliteter (värme, massage)

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Oswestry	Inga skillnader mellan grupperna betr aktivitetsbegränsning. I2 bättre betr muskelstyrka vid 1 års uppföljning	Högt 1 år uppföljning
Funktionsinskränkning, VAS, Waddel score, arbetar/ej, motivation, följsamhet, ROM, magstyrka	I2 bättre vid 4 och 12 mån betr funktionsinskränkning och smärta. Vid 4 mån var I2 bättre även betr ROM och styrka	Högt 4 och 12 mån uppföljning
Oswestry, smärta, Pain Self-efficacy Questionnaire, gångavstånd	I1 bättre i alla mått, men vid 6 mån bara 6% av I1 bättre än I2, vid 24 mån I1 bättre betr Oswestry	Medelhögt 6 och 24 mån uppföljning. Dålig statistik
Sjukskrivning, förtidspensionering, SF-36	Vi 18 mån uppföljning signifikant lägre grad av förtidspensionering och högre SF-36 för kvinnor i I1 och I2 jämfört med K. Inga skillnader betr sjukskrivning mellan grupperna. Inga skillnader mellan I1, I2 och I3	Högt 6 och 18 mån uppföljning
Smärta, RMDQ, FABQ, CSQ, Back Beliefs Questionnaire	I2 och I3 blev bättre betr alla mått som kvarstod ända till 12 mån kontroll, I3 hade högre funktionsinskränkning och FABQ	Högt 12 mån uppföljning
VAS (smärta), PDI, uthållighetstest	I1 var bättre betr smärta, funktionsinskränkning och uthållighet, vid 12 mån uppföljning var I1 bättre betr smärta och funktionsinskränkning men inte betr uthållighet	Högt 12 mån uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.2 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Malmros B 1998, 1999 [29,30]	RCT Forskare blindad	Ryggsmärta och osteoporos 53 patienter Kv/Män: 53/0 Medelålder: 67 år	I: Träning + hemträning (balans, styrka, stabilisering). K: Vanliga dagliga aktiviteter
O'Sullivan PB 1997 [31]	RCT Forskare blindad	Långvarig ländryggsmärta 44 patienter Kv/Män: 15/27 Medelålder: 31 år	I: Specifik stabiliseringsträning. K: Generella övningar + lokal smärtlindring för 8 patienter
Preisinger E 1996 [32]	RCT Ej blindad	Ländryggsmärta pga osteoporos 92 patienter Kv/Män: 92/0 Medelålder: 61 år	I1: Tränade 3 ggr/v (följsamma). I2: Tränade <1 tim/v (ej följsamma). K: Kontroll
Rittweger J 2002 [33]	RCT Ej blindad	Långvarig ländryggsmärta 60 patienter Kv/Män: 30/26 Medelålder: 51,7 år	I1: Isodynamisk lumbal exten- sionsträning, mag- och benmuskel- träning. I2: Vibrationsträning, långsamma rörelser för höft och midja under vibration
Soukup MG 1999, 2001 [34,35]	RCT Ej blindad	Långvarig ländryggsmärta (återkommande) 77 patienter Kv/Män: 41/36 Medelålder: 39,6 år	I1: Mensendieck-träning. I2: Information om Mensendieck-träning (utan träning)
Torstensen TA 1998 [36]	RCT Forskare blindad	Ländryggsmärta 208–33=175 patienter Kv/Män: 105/103 Medelålder: 41 år	I1: Graderad träning med apparater eller träningshjälpmedel. I2: Traditionell sjukgymnastbeh inkl värme, kyla, massage, stretching, traktion, el-terapi. K: Egen träning

beh = behandling; betr = beträffande; CSQ = Coping Strategies Questionnaire;
 FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire; MPQ = McGill Pain Questionnaire;
 RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; RMDQ = Roland Morris Disability Questionnaire;
 ROM = Range of Movement; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS (smärta), livskvalitet, Oswestry, analgetika	I var bättre än K betr analgetika-användning, smärta och livskvalitet, effekten på smärta och livskvalitet kvarstod vid 3 mån uppföljning	Medelhögt 3 mån uppföljning
MPI, Oswestry, Cypex	<u>VAS (smärta)</u> I: -40 mm K: -5 mm ($p < 0,000,1$). Resultatet kvarstod till 30 mån uppföljning	Högt 30 mån uppföljning
3-gradig skala för ryggbesvär, aktivitet, bentäthet, mineral	Minskad smärta i I1 men gruppskillnad bara mellan I1 och K. Mer utvecklad osteoporos i I2 och K men avstannad i I1	Medelhögt 4 år uppföljning. Retrospektiv indelning av I i följsamma/ej följsamma
Styrka, smärtintensitet, aktivitetsbegränsning	Båda grupperna blev bättre betr smärta, och aktivitetsbegränsning och ländryggsstyrka	Medelhögt 6 mån uppföljning
Antal smärtattacker i ländrygg, sjukskrivning, smärta, funktion	I1 hade färre attacker i ländrygg än I2. Inga skillnader betr smärta, funktion eller sjukskrivning. Båda grupperna blev bättre betr smärta och funktion	Högt 1 och 3 års uppföljning
Smärta, Oswestry, tillfredsställd med träning	<u>VAS (smärta)</u> I1: -33 mm I2: -29 mm K: -3 mm. I1, I2 signifikant bättre än K ($p < 0,001$). Inga gruppskillnader betr återgång till arbete vid 12 mån eller smärta	Högt 12 mån uppföljning

Tabell 10.3 Träning som behandling av smärta i knä och fot.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Clark DI 2000 [37]	RCT Forskare blindad	Anterior knäsmärta 81 patienter Kv/Män: 36/45 Medelålder: 28 år	I1: Träning + tejpning + undervisning. I2: Träning + undervisning. I3: Tejpning + undervisning. I4: Undervisning
Crossley K 2001 [38]	Systematisk översikt av RCT och CCT	Patellofemoral smärta. 16 studier varav 3 om kroniska patienter med träning	Träning av quadriceps-muskulaturen med excentrisk träning vs standardträning eller isokinetisk träning
Dursun N 2001 [39]	RCT Ej blindad	Patellofemoral smärta 60 patienter Kv/Män: 48/12 Medelålder: 36,7	I1: Biofeedback + träning. I2: Träning
Grävare Silbernagel K 2001 [40]	RCT Forskare blindad	Akilles tendinit 40 patienter Kv/Män: 13/36 Medelålder: 45 år	I1: Excentrisk progressiv träning. I2: Egen träning efter sjukgymnasts instruktioner
Holmich P 1999 [41]	RCT Forskare blindad	Ljumsksmärta 68 patienter Kv/Män: 0/68	I1: Aktivitetsträning. I2: Sjukgymnastik utan aktiv träning

beh = behandling; betr = beträffande; CCT = klinisk kontrollerad undersökning; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta, WOMAC, HAD, patienttillfredsställelse	Alla blev bättre. Inga skillnader mellan några grupper eller kombinationer av grupper förutom att patienter som hade tränat kunde avsluta sin beh vid 3 mån signifikant mer ofta än icke-tränade patienter	Medelhögt 12 mån uppföljning
VAS (smärta), WOMAC	Excentrisk träning av quadriceps-muskulaturen gav signifikant bättre effekt i form av minskad smärtintensitet och ökad funktionsförmåga än annan typ av träning	Högt 3 mån och 1 års uppföljning
VAS (smärta), FIQ, max muskelkontraktion	Båda grupper blev bättre betr VAS och FIQ, men inga gruppskillnader bortsett från att I1 hade bättre muskelkontroll i vissa muskler jämfört med I2	Medelhögt 3 mån uppföljning
Frågeformulär (eget?), ROM (fotled), smärta och palpationssmärta, fystest	Bättre rörelse nedåt med tåspetsen, minskad palpationssmärta, färre patienter med smärta vid gång i I1	Medelhögt 6 och 12 mån uppföljning
Palpationssmärta, aktiviteter, totalbedömning, tillbaka till idrottsaktiviteter	I1 bättre i totalbedömning, 23 patienter från I1 gick tillbaka idrotten och 4 från I2	Medelhögt 4 mån uppföljning

Tabell 10.4 Träning som behandling vid artros.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Brosseau L 2003 [42]	Systematisk översikt av RCT (1 RCT)	Artros	I1: Lågintensitetsträning. I2: Högintensitetsträning
Ettinger WH, Jr 1997 [43]	RCT Forskare blindad	Artros i knä 364 (439) patienter Kv/Män: 308/131	I1: Aerobisk träning. I2: Träning mot motstånd. I3: Undervisning
Hopman-Rock M 2000 [44]	RCT Forskare blindad	Artros 120 patienter Kv/Män: 83%/17% Medelålder: 65	I1: Fysisk träning + undervisning. K: Ingen beh
Maurer BT 1999 [45]	RCT Ej blindad	Artros i knä 98 patienter Kv/Män: 47/66 Medelålder: 65 år	I1: Isokinetisk träning av quadriceps- muskulaturen. I2: Undervisning om t ex egenvård
van Baar ME 1998 [46]	RCT Forskare och vårdare blindade	Artros i knä/höft 188 patienter Ålder: 40–85 år	I1: Träning + broschyr + eventuell medicin. K: Konventionell vård + broschyr + eventuell medicin. 12 v

betr = beträffande; BMI = Body Mass Index; FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire;
I = interventionsgrupp; IRGL = Impact of Rheumatic Diseases on General Health and Lifestyle;
K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; Self-efficacy = patientens tro på sin egen förmåga;
VAS = visuell analogskala; WOMAC = Western Ontario an McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta, 6 min gångtest, aerobisk kapacitet	Inga gruppskillnader	Högt för metaanalysen
VAS, funktionsinskränkning (egen), fysisk kapacitet, styrka, löpband	I1 och I2 bättre än I3 betr funktionsinskränkning, fysisk kapacitet, smärta. Ju bättre följsamhet på I1 och I2 desto bättre resultat	Högt 9 och 18 mån uppföljning efter randomisering
IRGL (smärta), livskvalitet, aktivitetsbegränsning, self-efficacy, BMI, rörlighet, styrka, medicin, antal läkarbesök	Efter beh I1 bättre betr alla mått, men detta kvarstod inte vid uppföljning	Medelhögt 6 mån uppföljning
Isokinetisk + isometrisk styrka, WOMAC	Inga gruppskillnader vid 8 v, båda blev bättre betr muskelstyrka. Förändring av smärta och smärta vid trappgång var I1 bättre än I2	Medelhögt 3 mån (4 v från avslutad) uppföljning
VAS, observerad funktionsinskränkning, rapporterad funktionsinskränkning (=IRGL), medicin, styrka, ROM, FABQ	I1 var bättre betr smärta, observerad funktionsinskränkning höftmuskelstyrka	Högt 24 och 36 v uppföljning presenteras i en annan artikel

Tabell 10.5 Träning som behandling vid reumatoid artrit.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Boström C 1998 [47]	RCT Forskare blindad	Reumatoid artrit 37 patienter Kv/Män: 37/0 Medelålder: 57,5 år	I1: Statisk axelrotationsträning. I2: Dynamisk axelrotationsträning. 10 v
Stenström CH 1994 [48]	RCT Ej blindad	Reumatoid artrit 42 patienter Kv/Män: 69%/31% Medelålder: 55 år	I1: Träning med graderad målsättning. I2: Träning med "pain attention" (dvs minska träningen om mer smärta upplevs)
Stenström CH 1996, 1997 [49,50]	RCT Forskare blindad	Reumatoid artrit 54 patienter Kv/Män: 34/15 Medelålder: 54 år	I1: Avspänning. I2: Dynamisk träning. I3: Fullföljde inte något program

AIMS = Arthritis Impact Measurement Scales; HAQ = Stanford Health Assessment Questionnaire;

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; NHP = Nottingham Health Profile;

RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; ROM = Range of Movement; SIP = Sickness Impact Profile

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
SIP, antal svullna leder, aktiv ROM, Borg's skala (smärtintensitet)	Inga skillnader mellan grupper, men alla blev bättre upp till 10 v men förbättrades inte mer till 20 v	Medelhögt Uppföljning 10 v efter avslutad behandling
Arthritis Self-efficacy Scale, HAQ, Ritchie Articular Index, smärta, funktionell kapacitet	Smärta vid lyft och Ritchie Articular Index var signifikant bättre i I1 jämfört med I2 vid avslutad behandling. Inga skillnader vid 3 mån uppföljning	Medelhögt 3 mån uppföljning
AIMS, NHP, gång 500 m, muskelfunktionsindex	Inga gruppskillnader, båda blev något bättre	Medelhögt 12 mån uppföljning. Stort bortfall

Tabell 10.6 Träning som behandling vid fibromyalgi.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Buckelew SP 1998 [51]	RCT Forskare blindad	Fibromyalgi 119 patienter Kv/Män: 108/11 Medelålder: 43 år	I1: Biofeedback. I2: Träning. I3: Biofeedback + träning. I4: Undervisning. 6 v
Burckhardt CS 1994 [52]	RCT Forskare blindad	Fibromyalgi 86 patienter Kv/Män: 86/0 Medelålder: 46,5 år	I1: Utbildning i egen vård. I2: Utbildning + fys träning. K: Väntelista
Wigers SH 1996 [53]	RCT Ej blindad	Fibromyalgi 60–44 patienter Kv/Män: 55/5 Medelålder: 44 år	I1: Aerobisk träning. I2: Stresshantering. I3: Beh som vanligt inkl medicin, bassängräning

BDI = Beck Depression Inventory; betr = beträffande; FAI = Fibromyalgia Attitudes Index;
FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
QoL = Quality of Life; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
Self-efficacy = patientens tro på sin egen förmåga; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Tender Point Index, Myalgia Score, VAS, observerat smärtbeteende, self-efficacy, fysisk aktivitet	I1, I2 och I3 blev bättre betr Self-Efficacy Scale och Tender Point Index jämfört med I4. I3 behöll funktionsresultatet vid 24 mån uppföljning, andra inte	Högt 3, 12 och 24 mån uppföljning
QoL, self-efficacy, FIQ, FAI, ömma punkter, BDI, fysiskt test	Vid avslutad beh I1 och I2 bättre betr QoL, self-efficacy än K. I2 hade förbättrats betr FIQ vid 4 mån uppföljning	Medelhögt 3 mån uppföljning + 4 mån uppföljning bara för interventions- grupperna
Ömma punkter, smärtteckning, ergometer, VAS (smärta), sömn, depression	Både I1 och I2 var bättre vid avslutad beh jämfört med I3 betr ömma punkter, I1 även betr smärtteckning och arbetskapacitet (testcykel). Inga gruppskillnader vid 4 års uppföljning	Medelhögt 4 års uppföljning

Tabell 10.7 Avspänning och biofeedback.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Carroll D 1998 [54]	Systematisk översikt	6 RCT studier om icke- malign långvarig smärta (inte huvudvärk eller migrän)	Progressiv avspänning med eller utan kassetband vs biofeedback, undervisning, sedvanligt omhändertagande, bettskena, galvaniska bad, uppmärksamhet eller väntelista
Hasson D 2004 [55]	RCT Ej blindad	Muskuloskeletal smärta 129 patienter Kv/Män: 98/19 Ålder: 11–77 år	I1: Avspänning med hjälp av kassetband. I2: Massage
Lundgren S 1999 [56]	RCT Ej blindad	Reumatoid artrit 68 patienter Kv/Män: 52/16 Medelålder: 57 år	I: Avspänning + hemträning. K: Ingenting
Spence SH 1995 [57]	RCT Ej blindad	Arm-/axelsmärta 48 patienter Kv/Män: 84%/16% Medelålder: 42,1 år	I1: Tillämpad avspänning. I2: EMG biofeedback. I3: Avspänning + EMG biofeedback. K: Ingen beh (väntelista)

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
MPQ, VAS, procent smärtintensitet, smärta vid palpation, NRS, SIP, coping, self-efficacy, HADS	<p>Studie 1: Ingen effekt i avspänningsgruppen jämfört med biofeedback och undervisning.</p> <p>Studie 2: Positiv effekt för avspänningsgruppen jämfört med sedvanligt omhändertagande.</p> <p>Studie 3: Inga effekter vid jämförelse av avspänning med kassett och biofeedbackavspänning.</p> <p>Studie 4: Ingen effekt för avspänning jämfört med galvaniska bad.</p> <p>Studie 5: Ingen effekt för avspänning jämfört med bettskena.</p> <p>Studie 6: Positiv effekt för avspänning jämfört med uppmärksamhet- och väntelistegruppen.</p> <p>Otillräcklig evidens att avspänning skulle hjälpa mot långvarig smärta. 2 studier av 6 som hade fördel för avspänning</p>	Högt
Smärtintensitet, allmän hälsa, mental energi	I2 blev bättre under beh betr alla huvudmått, men hade återgått till tidigare värden vid uppföljning. Ingen skillnad betr utfallsmått för I1 efter beh	Högt 3 mån uppföljning
QoL, IMF, NHP, AIMS, SIP, Arthritis Self-efficacy Scale, smärta	I1 var bättre vid avslutad beh betr AIMS (eget omhändertagande), SIP (rekreation och fritidsaktiviteter). Uppföljning vid 6 mån I1 bättre betr AIMS (rörlighet, armfunktion), IMF (uthållighet och balans). Inga skillnader vid 12 mån uppföljning	Medelhögt 6 och 12 mån uppföljning
BDI, ångestskala, Pain Beliefs Questionnaire, MPI, smärta, medicin, utmattning	I1, I2 och I3 visade minskad smärta vid avslutad beh jämfört med K. I1 av behgrupper var bäst vid avslutad beh, resultat från avslutad beh stod kvar betr nästan alla mått vid 6 mån uppföljning och smärtintensitet minskade ytterligare vid 6 mån uppföljning men inga gruppskillnader. K var inte kvar vid 6 mån uppföljning	Medelhögt 6 mån uppföljning (få personer per grupp)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.7 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Viljanen M 2003 [15]	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 393 patienter Kv/Män: 393/0 Medelålder: 45 år	I1: Dynamisk muskelträning. I2: Avspänning. K: Vanliga aktiviteter

AIMS = Arthritis Impact Measurement Scales; beh = behandling; BDI = Beck Depression Inventory; betr = beträffande; EMG = elektromyografi; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; I = interventionsgrupp; IMF = Index of Muscle Function; K = kontrollgrupp; MPI = Multidimensional Pain Inventory; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NHP = Nottingham Health Profile; NRS = numerisk skattningsskala; QoL = Quality of Life

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS (nacksmärta)	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Vanliga aktiviteter är lika effektiva som träning och avspänning för patienter med nacksmärta	Högt 6 och 12 mån uppföljning

Tabell 10.8 Massage.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Brosseau L 2002 [58]	Systematisk översikt av RCT	1 RCT, smärta pga lång- variga tendinitbesvär (tractus iliotibialis- syndrom)	2 grupper: Bindvävsmassage med tvärfriktion som kombinerades med vila, stretching, ultraljud och kyla vs samma beh utan massage
Hasson D 2004 [55]	RCT Ej blindad	Muskuloskeletal smärta 127 patienter Kv/Män: 98/19 Ålder: 11–77 år	I1: Avspänning med hjälp av kassettband. I2: Massage
Walach H 2003 [59]	RCT Forskare blindad	Muskuloskeletal smärta 29 patienter Kv/Män: 26/3 Medelålder: 46 år	I: Klassisk massage. K: Standardbeh med läkemedel
Werners R 1999 [60]	RCT Ej blindad	Ländryggssmärta 147 patienter Kv: 46%/54% Medelålder: 38,6 år	I1: Traktion + massage (av maskin). I2: Inferensström

beh = behandling; betr = beträffande; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Daglig smärta, smärta när man springer, procentuell andel av maximal smärta när man springer	Inga gruppskillnader	Högt (för meta-analysen)
Smärtintensitet, allmän hälsa, mental energi	I2 blev bättre under beh betr alla huvudmått, men hade återgått till tidigare värden vid uppföljning	Högt 3 mån uppföljning
Smärtintensitet, depression, oro	Båda grupperna blev bättre betr alla mått under beh. Vid uppföljning kvarstod effekten för I men inte för K	Medelhögt 3 mån uppföljning
VAS (smärta), Oswestry	Båda grupper blev bättre betr VAS och Oswestry, inga gruppskillnader vid någon tidpunkt	Högt 3 mån uppföljning

Tabell 10.9 Manipulation.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Bang MD 2000 [2]	RCT Forskare blindad	Axel impingement (1–12 mån smärta i medel 5 mån) 52 patienter Kv/Män: 22/30 Medelålder: 43,5 år	I1: Träning. I2: Träning + manuell terapi (=passiv mobilisering). 3–4 v
Bronfort G 1996 [61]	RCT Forskare blindad	Ländryggssmärta >6 v (median 2–3 år) 174 patienter Kv/Män: 47%/53% Medelålder: 41 år	I1: Spinal manipulationsterapi + styrketräning. I2: NSAID + styrketräning. I3: Spinal manipulationsterapi + stretching
Bronfort G 2001 [3] (i 2 tabeller)	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 191 patienter Medelålder: 44,3 år	I1: Manipulation + aerobisk träning + hemträning. I2: MedX-träning av nacken + hemträning. I3: Manipulation + hemträning. 11 v
Burton AK 2000 [62]	RCT Forskare blindad	Sciatica 30–32 v 40 patienter Kv/Män: 21/19 Medelålder: 41,9 år	I1: Manipulation 6–12 v. I2: Kemonukleosis-injektion
Deyle GD 2000 [63]	RCT Forskare blindad	Artros i knä 83 patienter Kv/Män: 49/34 Medelålder: 61 år	I1: Manuell terapi för hela benet och ländrygg, träning vid kliniken och hemma. I2: Sham-ultraljud
Evans R 2002 [6]	RCT Forskare blindad	Nacksmärta 178 patienter Kv/Män: 59%/41% Medelålder: 44,3 år	I1: Manipulation, träning för hela kroppen och speciellt för nacken. I2: Manipulation, träning av nacken och övre kropp med apparater. I3: Manipulation, sham-mikrovågbeh
Licciardone JC 2003 [64]	RCT Forskare blindad och pat delvis	Långvarig ländryggssmärta (>3 mån) 91 patienter Kv/Män: 63%/27% Medelålder: 50,5 år	I1: Ortopedisk manuell terapi. I2: Sham-manipulation. K: Ingen beh
Moseley L 2002 [65]	RCT Forskare blindad	Långvarig ländryggssmärta 49 patienter Kv/Män: 59%/41% Medelålder: 40,5 år	I1: Manipulering/mobilisering + träning + undervisning + hemträning. I2: Konventionell vård

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Upplevd axelfunktion, modifierad Oswestry, VAS i 2 axelrörelser, isometrisk styrka	I2 bättre betr smärta, styrka och funktion efter beh och i funktion vid uppföljning	Medelhögt 1 mån uppföljning
RMDQ, COOP (fysiskt och emotionellt hälsostatus), VAS	Inga gruppskillnader vid avslutad beh. I1 verkade använda färre mediciner vid 1 års uppföljning men inga signifikanta skillnader mellan grupperna. De som fortsatte träna mådde bättre vid 1 år	Medelhögt 12 mån uppföljning. Kan vara blandade patienter, inklusionskriterium >6 v
Neck Disability Index, SF-36, smärta, ROM (nacke), styrka, uthållighet	Alla förbättrades till v 11 betr Neck Disability Index, SF-36, smärta. I3 var sämre än I1 och I2 betr styrka, uthållighet och ROM	Högt 3, 6 och 12 mån uppföljning
RMDQ, smärta på skala 0–7	Inga gruppskillnader men båda grupperna signifikant bättre	Medelhögt 12 mån uppföljning
6 min gångtest, funktion, smärta, stelhet subskalorna från WOMAC	Vid 8 v var I1 bättre betr gångtest och WOMAC, vid 12 mån hade I1 haft färre knäoperationer än I2	Högt 12 mån uppföljning
Smärtintensitet, aktivitetsbegränsning, allmän hälsa	I1 och I2 blev bättre betr smärta än I3, effekten kvarstod till uppföljning. Inga gruppskillnader betr aktivitetsbegränsning eller allmän hälsa	Högt 2 års uppföljning
SF-36, VAS (smärta), RMDQ, frånvaro från arbete/skola, tillfredsställelse med vården	I1 och I2 var bättre än K betr smärta, SF-36, fysisk funktion, tillfredsställelse. Ingen skillnad mellan I1 och I2	Medelhögt 3 och 6 mån uppföljning
Smärtintensitet, RMDQ (funktionsinskränkning)	I1 blev bättre betr smärta och aktivitetsbegränsning än I2. Effekten kvarstod till 1 års uppföljning	Högt 1 års uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.9 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Wood TG 2001 [66]	RCT Ej blindad	Nacksmärta (5 pat av 30 hade haft smärta under 3 mån) 30 patienter Kv/Män: 19/11 Ålder: 20–59 år	I1: Manipulation med maskin I2: Manipulation manuellt

beh = behandling; betr = beträffande; COOP = Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project;
I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; MedX-träning = progressiv styrketräning med träningsmaskin;
MPQ = McGill Pain Questionnaire; NRS = numerisk skala; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; RMDQ = Roland Morris Disability Questionnaire;
ROM = Range of Movement; VAS = visuell analogskala;
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
NRS, MPQ, Neck Disability Index, ROM	Inga gruppskillnader, alla blev bättre betr alla mått och resultatet kvarstod till 1 mån uppföljning	Medelhögt 1 mån uppföljning

Tabell 10.10 Fysikalisk terapi och ortoser.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Atkins D 1999 [67] Crawford F 2002 [68]	Systematisk översikt 10 RCT mellan 1990–1998 (samma översikt är publicerad av Cochrane och en vetenskaplig tidskrift)	Hälsmärta	I: Laser, K: Placebo. I: Steroider, K: Avlastande hämlinlägg. I: Skoinlägg, K: Skoinlägg med magnet. I: Ultraljud, K: Placebo. I: Lontofores, K: Lontofores med kortikosteroid. I: Skoinlägg med eller utan steroider, K1: Skoinlägg, K2: Steroider. I: Elterapi, K: Placebo. I: Fotledsstöd under natten, K: Ingen beh. I: Olika typer av elektrisk chockvågsterapi, K: Placebo
Ayling J 2000 [69]	Systematisk översikt 4 RCT	Reumatoid artrit i händer,	I1: Paraffinvas. I2: Träning + paraffin. I3: Träning enbart. I4: Paraffin enbart I1: Ultraljud + träning I2: Ultraljud + faradiska bad + träning K: Ingen beh
Brosseau L 2001 [70]	Systematisk översikt	RCT och CCT Patienter med patello- femoralt smärtsyndrom Ultraljud mot placebo, 1 studie eller en annan aktiv beh, 2 studier	Kyla + ultraljud, kyla (=1 studie från 1986)
Brosseau L 2000 [71]	Metaanalys	Artros och reumatoid artrit, 13 RCT	I: Laser K1: Placebolaser K2: Kontralateral hand

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS (smärta)	Ingen skillnad mellan grupperna i någon av studierna. Patienter med smärta <6 mån: Begränsad evidens att kortikosteroid med iontofores eller elektrisk chockvågsterapi minskar smärta kortsiktigt. Patienter med smärta >6 mån: Begränsad evidens att stöd under natten minskar smärta, inget stöd för ultraljud, laser eller magnetiska inlägg. Begränsad evidens att kortikosteroidinjektion är bättre än stöd	Högt
Smärta, ROM, stelhet, greppstyrka, ADL-funktion	Paraffin förbättrade handfunktionen om patienter haft det ihop med träning av händerna. Paraffin ensamt gav en kortvarig smärt- lindring och minskad stelhet. Studierna hade bara före- och eftermätningar	Medelhögt 4 studier varav 1 på 1990-talet och 2 på 1950-talet
Antal patienter med lägre smärta, lårmuskel styrkeökning	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna som hade ultraljud + kyla eller kyla, men 15% fler patienter i ultraljud + kylgruppen rapporterade smärtlindring. Inga slutsatser om effekten av ultraljud mot patellofemoral smärta kan dras, flera bra studier behövs	Högt
Smärta, handrörlighet, morgonstelhet i minuter, antal patienter med smärtlindring	Viss evidens för en klinisk men kortvarig effekt av laser för reumatoid artrit-handens små leder betr smärta och morgonstelhet. Inga signifikanta skillnader betr smärta för patienter med artros. Utfallet från studierna är motsägande. Kort uppföljning om den fanns, annars bara före-eftermätningar	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.10 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Buchbinder R 2002 [72]	Systematisk översikt av RCT	Långvarig lateral epikondylit. 2 studier	I: Elektrisk chockvågsterapi (ESWT). K: Placebo
Crossley K 2001 [38]	Systematisk översikt av RCT och CCT	Patellofemoral smärta. 16 studier varav 3 om patienter med långvarig smärta med tejpning eller laser	I: Träning av quadriceps-muskel på olika sätt med eller utan tejpning. K1: Stöd med tejpning av patella. K2: Undervisning av patienter I: Laser. K: Sham-laser
Dalichau S 2000 [73]	RCT Ej blindad	Långvarig ländryggssmärta 63 patienter Kv/Män: 0/63 Medelålder: 38,4 år	I1: Lumbalkorsett + träning. I2: Träning. K: Ingen beh
Esenyel M 2000 [74]	RCT Ej blindad	Myofasciala trigger- punkter i trapezuis 102 patienter Kv/Män: 64/38 Medelålder: 31 år	I1: Ultraljud + töjningar av nackmuskler. I2: Triggerpunktsinjektion + töjningar av nackmuskler. I3: Töjningar av nackmuskler. 10 tillfällen
Falconer J 1992 [75]	RCT Patient och forskare blindade	Artros 74 patienter Kv/Män: 72,5%/27,5% Medelålder: 67,5 år	I1: Ultraljud + passiva töjningar, aktiva rörelseövningar, isometriska styrkeövningar. K: Sham-ultraljud + samma övningar som ovan
Fransen M 2001 [76]	RCT Patient och forskare blindade	Artros i knä 114 patienter Kv/Män: 73%/27% Medelålder: 67 år	I1: Individuell sjukgymnastbeh. I2: Sjukgymnastbeh i grupp. K: Väntelista. Sjukgymnastbeh innehöll: styrke- och rörlighetsövningar, värme, ultraljud, laser eller interferens- terapi
Gam A 1998 [77]	RCT Patient, vårdare, forskare blindade	Nack- och skuldersmärta 67 patienter Medelålder: 40 år	I1: Ultraljud + massage + träning + hemträning. I2: Sham-ultraljud + massage + träning + hemträning. K: Ingen beh

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta	I ena studien signifikant skillnad till förmån för ESWT men inte i den andra. Efter pooling av data från de två studierna försvann den signifikanta skillnaden. Går inte att dra slutsatser av 2 motsägande studieresultat	Högt
VAS (smärta), WOMAC	Inga signifikanta skillnader. Tejpning–ej tejpning (ES=0,10). Laser–sham-laser (ES=-0,44). Tejpning av patella eller laser ger inte mer effekt än vad träning ger	Högt Uppföljning: ingen, 3 mån och 1 år
Koordination i ryggflexion, muskelfunktion enligt Janda, Oswestry, VAS (smärta)	I1 bättre betr smärta och aktivitet än I2, men båda var bättre än K. Resultaten kvarstod inte vid 6 mån uppföljning, då skilde sig bara I1 från I2 och K	Medelhögt 6 mån uppföljning
VAS, Algometri, ROM (rörelse åt sidan)	I1 och I2 signifikant bättre än I3 betr alla 3 mått	Medelhögt 3 mån uppföljning
VAS, ROM (knä), gångtest mätt med tid/meter	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna, över tid blev båda grupperna bättre	Medelhögt 2 mån uppföljning
WOMAC, SF-36, muskelstyrka, gånganalys	I1 och I2 blev bättre betr smärta, fysisk funktion, SF-36 jämfört med K. Ingen skillnad mellan I1 och I2, Resultatet kvarstod till 2 mån uppföljning	Medelhögt 2 mån uppföljning
VAS (smärta i vila och aktiviteter), TPI	I1 och I2 TPI-reduktion jämfört med K, en del av effekten kvarstod vid 6 mån. Inga andra skillnader och inga skillnader mellan I1 och I2	Medelhögt 6 mån uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.10 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Möller H 2000 [78]	RCT Forskare blindad	Kotförskjutning 111 patienter Kv/Män: 54/57 Medelålder: 39 år	I1: Träning + hemträning. I2: Posterolat fusion med transpedikulär fixation. I3: Samma fusion utan fixation + ryggkorsett
Robinson V 2002 [79]	Systematisk översikt av 7 RCT (mellan 1960–1994)	Patienter med reumatoid artrit	I: Termoterapi (värme, kyla, faradiskt bad, vax, ultraljud). K: Placebo
Welch V 2001 [80]	Metaanalys RCT och CCT	Patienter med artros i knä, 3 studier, 294 patienter sammanlagt	I: Ultraljud. K1: Annan aktiv beh (korttvågs- diatermi, galvanisk ström). K2: Placebo

ADL = Activity of Daily Living; beh = behandling; betr = beträffande; I = interventionsgrupp;
K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
ROM = Range of Movement; TPI = Trigger Point Index; VAS = visuell analogskala;
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärta, Disability Rating Index	I2 och I3 var bättre än I1 vid 1 och 2 års uppföljning betr smärta och funktionsinskränkning	Medelhögt 1 och 2 års uppföljning
Smärta, svullnad, medicin, ROM (händer, grip, handfunktion)	Inga signifikanta skillnader mellan olika typer av termoterapi eller mellan termoterapi och placebo	Högt
VAS (smärtintensitet), ROM, fysisk funktion, gånghastighet	Inga signifikanta skillnader betr smärtintensitet, ROM, gånghastighet i jämförelse mellan I och K2. I jämförelse mellan I och galvanisk ström fanns det positiv effekt för I men inte i läkarens bedömning av allmäntillstånd. Ingen skillnad mellan I och kortvågsdiatermi betr smärta eller funktion	Högt

Tabell 10.11 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patientpopulation	Intervention
Cherkin DC 1998 [81] USA	RCT och CMA	Ländryggssmärta 321 patienter	I1: Fysioterapi . I2: Kiropraktik. K: Utbildningsmaterial
Korthals-de Bos IB 2003 [82] Nederländerna	CEA (av RCT)	Nacksmärta 183 patienter rando- miserade till tre alternativa behstrategier	I1: Manuell terapi (60). I2: Fysioterapi (59). K: Konventionell vård (64)
Moffett JK 1999 [83] UK	RCT och CMA	Ländryggssmärta 187 patienter Ålder: 18–60 år	I: Träning i grupp (89–6). K: Konventionell vård (98–10).
Timm KE 1994 [84] USA	RCT och CEA	Långvarig ländryggssmärta 250 patienter Kv/Män: 68/182 Ålder: 34–51 år	I1: Värme, ultraljud eller TENS. I2: Ledmobilisering. I3: McKenzie, spinal stabilisering. eller Williams flexionsträning. I4: Intensiv dynamisk träning. K: Ingen behandling. 8 veckor
Torstensen TA 1998 [36] Norge	Multicenter RCT	Långvarig ländryggssmärta 208 patienter	I: Fysioterapi (71–12). K1: Konventionell terapi (67–8). K2: Egen träning (70–13). 3 mån
Skargren El 1997 [85] Sverige	RCT och CMA	Nack- och ryggsmärta 323 patienter (i primärvård) Ålder: 18–60 år	I1: Fysioterapi (144). I2: Kiropraktik (179)
UK BEAM Trial Team 2004 [86]	CUA (i samband med pragmatisk RCT)	1 287 patienter (i primärvård)	I: Tillägg av kiropraktik/träning till konventionell vård. K: Enbart konventionell vård

CEA = kostnads-effektanalys; CMA = kostnads(minimerings)analys;

CUA = kostnads-nyttoanalys; I = interventionsgrupp;

ICER = inkrementell kostnadseffektkvot; K = kontrollgrupp;

QALY = kvalitetsjusterade levnadsår; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;

RMDQ = Roland Morris Disability Questionnaire; TENS = transkutan elektrisk nervstimulering

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Smärta, fysisk funktion	Direkta	Små skillnader i effekt; Tveksamt om I1 och I2 är kostnadseffektiva i jämförelse med K	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Tillfrisknande, smärtintensitet, funktionsförmåga, livskvalitet	Direkta + indirekta	I1 mer effektiv och billigare än alternativen	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
RMDQ, Aberdeen Back Pain Scale, smärtdagbok, vårdkonsumtion	Direkta + indirekta	I allt bättre i relation till K tendens till lägre kostnad	Hög kvalitet Medelhögt bevisvärde
Smärtstatus enligt olika mätinstrument	Direkta	I3 och I4 effektiv. I3 mest kostnadseffektiv	Hög kvalitet Medelhögt bevisvärde
Smärtintensitet, funktionsförmåga, patienttillfredsställelse, återgång till arbetet, sjukskrivningsdagar	Direkta + indirekta	I och K1 är effektiva. I kan ge stora besparingar	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde (ingen riktig RCT)
Oswestry, smärtintensitet, allmäntillstånd, återfall	Direkta + indirekta	Inga signifikanta skillnader i effekt och kostnader	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
Självkostnad, QALYs, kostnad/QALY	Direkta	I kostnadseffektivt tillägg. ICER= £8 700 relativt till kombinerad beh	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde

Tabell 10.12 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Träning		
Börjesson M, 1996 [87]	Knäsmärta	Ingen uppföljning
Dolan P, 2000 [88]	Ländryggssmärta	Ingen jämförelse mellan grupper
Ferrell BA, 1997 [89]	Rygg, knä, höft	Ingen uppföljning
Gowans SE, 1999 [90]	Fibromyalgi	Inga gruppjämförelser möjliga vid 3 mån uppföljning
Gowans SE, 2001 [91]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Kline Mangione K, 1999 [92]	Artros (knä)	Ingen uppföljning
Kovar PA, 1992 [93]	Artros (knä)	Ingen uppföljning
Lie H, 1999 [94]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Mafi N, 2001 [95]	Smärta från hälsena	Ingen uppföljning
Malmgren-Olsson EB, 2002 [96]	Muskuloskeletal smärta	Ingen randomisering
Martin L, 1996 [97]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Meiworm L, 2000 [98]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Mengshoel AM, 1992 [99]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Messier SP, 2000 [100]	Artros (knä)	Ingen uppföljning
Meyer BB, 2000 [101]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Nichols DS, 1994 [102]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Oldervoll LM, 2001 [103]	Nacke, axlar	Stort bortfall
Ramsay C, 2000 [104]	Fibromyalgi	Låg följsamhet
Randløv A, 1998 [105]	Nacke, axlar	Stort bortfall
Schneider F, 2001 [106]	Knäsmärta	Ingen uppföljning
Sjogren T, 1997 [107]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Snook SH, 1998, 2002 [108,109]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.12 fortsättning

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Sweeney S, 2002 [110]	Ryggsmärta	Ingen uppföljning
Tritilanunt T, 2001 [111]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Valim V, 2003 [112]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Avspänning och biofeedback		
Blanchard EB, 1991 [113]	Spänningshuvudvärk	Uppföljning 4 veckor
Collet L, 1986 [114]	Spänningshuvudvärk	Oklart bortfall. Bristfälliga mätinstrument
Cott A, 1992 [115]	Spänningshuvudvärk	Ingen randomisering
Rokicki LA, 1997 [116]	Spänningshuvudvärk	Ingen uppföljning
Weissbecker I, 2002 [117]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Massage		
Hernandez-Reif M, 2001 [118]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Kalauokalani D, 2001 [119]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
van den Dolder PA, 2003 [120]	Axelsmärta	Ingen uppföljning
Manipulation		
Allison GT, 2002 [121]	Nacksmärta	Ingen uppföljning
Blunt KL, 1997 [122]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Chiradejnant A, 2003 [123]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Gamber RG, 2002 [124]	Fibromyalgi	Ingen uppföljning
Jensen OK, 1990 [125]	Spänningshuvudvärk	Uppföljning 1 vecka
Knebl JA, 2002 [126]	Axelsmärta	Uppföljning 3 veckor
Nilsson N, 1997 [127]	Huvudvärk utlöst från nacken	Ingen uppföljning
Palmieri NF, 2002 [128]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Rogers RG, 1997 [129]	Nacksmärta	Ingen uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10.12 fortsättning

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Sterling M, 2001 [130]	Nacksmärta	Ingen uppföljning
Vicenzino B, 1996 [131]	Armbågssmärta eller tennisarmbåge?	Ingen uppföljning
Vicenzino B, 2001 [132]	Armbågssmärta eller tennisarmbåge?	Ingen uppföljning
Fysikalisk terapi		
Crawford F, 1996 [133]	Hälsmärta	Ingen uppföljning
Cushnaghan J, 1994 [134]	Artros (knä)	Ingen uppföljning
Giombini A, 2002 [135]	Knäsmärta och smärta från hälsenan	Uppföljning 1 månad
Gur A, 2003 [136]	Ländryggssmärta	Ingen uppföljning
Gur A, 2003 [137]	Artros (knä)	Ingen uppföljning
Leclaire R, 1991 [138]	Axelsmärta	Ingen uppföljning
Pfeffer G, 1999 [139]	Hälsmärta	Ingen uppföljning

Referenser

1. Ahlgren C, Waling K, Kadi F, Djupsjöbacka M, Thornell LE, Sundelin G. Effects on physical performance and pain from three dynamic training programs for women with work-related trapezius myalgia. *J Rehabil Med* 2001;33:162-9.
2. Bang MD, Deyle GD. Comparison of supervised exercise with and without manual physical therapy for patients with shoulder impingement syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30:126-37.
3. Bronfort G, Evans R, Nelson B, Aker PD, Goldsmith CH, Vernon H. A randomized clinical trial of exercise and spinal manipulation for patients with chronic neck pain. *Spine* 2001;26:788-97; discussion 798-9.
4. Brox JI, Gjengedal E, Uppheim G, Bøhmer AS, Brevik JI, Ljunggren AE, et al. Arthroscopic surgery versus supervised exercises in patients with rotator cuff disease (stage II impingement syndrome): a prospective, randomized, controlled study in 125 patients with a 2 1/2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 1999;8:102-11.
5. Brox JI, Staff PH, Ljunggren AE, Brevik JI. Arthroscopic surgery compared with supervised exercises in patients with rotator cuff disease (stage II impingement syndrome). *BMJ* 1993;307:899-903.
6. Evans R, Bronfort G, Nelson B, Goldsmith CH. Two-year follow-up of a randomized clinical trial of spinal manipulation and two types of exercise for patients with chronic neck pain. *Spine* 2002;27:2383-9.
7. Jensen IB, Bergström G, Ljungquist T, Bodin L, Nygren ÅL. A randomized controlled component analysis of a behavioral medicine rehabilitation program for chronic spinal pain: are the effects dependent on gender? *Pain* 2001;91:65-78.
8. Jordan A, Bendix T, Nielsen H, Hansen FR, Høst D, Winkel A. Intensive training, physiotherapy, or manipulation for patients with chronic neck pain. A prospective, single-blinded, randomized clinical trial. *Spine* 1998;23:311-8; discussion 319.
9. Persson L, Karlberg M, Magnusson M. Effects of different treatments on postural performance in patients with cervical root compression. A randomized prospective study assessing the importance of the neck in postural control. *J Vestib Res* 1996;6:439-53.
10. Persson LC, Carlsson CA, Carlsson JY. Long-lasting cervical radicular pain managed with surgery, physiotherapy, or a cervical collar. A prospective, randomized study. *Spine* 1997;22:751-8.
11. Persson LC, Moritz U, Brandt L, Carlsson CA. Cervical radiculopathy: pain, muscle weakness and sensory loss in patients with cervical radiculopathy treated with surgery, physiotherapy or cervical collar. A prospective, controlled study. *Eur Spine J* 1997;6:256-66.
12. Persson LC, Lilja A. Pain, coping, emotional state and physical function in patients with chronic radicular neck pain. A comparison between patients treated with surgery, physiotherapy or neck collar – a blinded, prospective randomized study. *Disabil Rehabil* 2001;23:325-35.
13. Söderlund A, Lindberg P. Cognitive behavioural components in physiotherapy

management of chronic Whiplash Associated Disorders (WAD) – a randomized group study. *Physiotherapy Theory and Practice* 2001;17:229-238.

14. Taimela S, Takala EP, Asklöf T, Seppälä K, Parviainen S. Active treatment of chronic neck pain: a prospective randomized intervention. *Spine* 2000;25:1021-7.

15. Viljanen M, Malmivaara A, Uitti J, Rinne M, Palmroos P, Laippala P. Effectiveness of dynamic muscle training, relaxation training, or ordinary activity for chronic neck pain: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;327:475.

16. Waling K, Sundelin G, Ahlgren C, Järvholm B. Perceived pain before and after three exercise programs--a controlled clinical trial of women with work-related trapezius myalgia. *Pain* 2000;85:201-7.

17. Waling K, Järvholm B, Sundelin G. Effects of training on female trapezius Myalgia: An intervention study with a 3-year follow-up period. *Spine* 2002;27:789-96.

18. Ylinen J, Takala EP, Nykänen M, Häkkinen A, Mälkiä E, Pohjolainen T, et al. Active neck muscle training in the treatment of chronic neck pain in women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2509-16.

19. Brox J, Sorensen R, Friis A, Nygaard O, Indahl A, Keller A, et al. Randomized clinical trial of lumbar instrumented fusion and cognitive intervention and exercises in patients with chronic low back pain and disc degeneration. *Spine* 2003;28:1913-21.

20. Keller A, Brox JI, Gunderson R, Holm I, Friis A, Reikerås O. Trunk muscle strength, cross-sectional area, and density in

patients with chronic low back pain randomized to lumbar fusion or cognitive intervention and exercises. *Spine* 2004;29:3-8.

21. Friedrich M, Gittler G, Halberstadt Y, Cermak T, Heiller I. Combined exercise and motivation program: effect on the compliance and level of disability of patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:475-87.

22. Frost H, Klaber Moffett JA, Moser JS, Fairbank JC. Randomised controlled trial for evaluation of fitness programme for patients with chronic low back pain. *BMJ* 1995;310:151-4.

23. Frost H, Lamb SE, Klaber Moffett JA, Fairbank JC, Moser JS. A fitness programme for patients with chronic low back pain: 2-year follow-up of a randomised controlled trial. *Pain* 1998;75:273-9.

24. Kaser L, Mannion AF, Rhyner A, Weber E, Dvorak J, Muntener M. Active therapy for chronic low back pain: part 2. Effects on paraspinal muscle cross-sectional area, fiber type size, and distribution. *Spine* 2001;26:909-19.

25. Mannion AF, Muntener M, Taimela S, Dvorak J. Comparison of three active therapies for chronic low back pain: results of a randomized clinical trial with one-year follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:772-8.

26. Mannion AF, Taimela S, Muntener M, Dvorak J. Active therapy for chronic low back pain part 1. Effects on back muscle activation, fatigability, and strength. *Spine* 2001;26:897-908.

27. Mannion AF, Muntener M, Taimela S, Dvorak J. A randomized clinical trial of

- three active therapies for chronic low back pain. *Spine* 1999;24:2435-48.
28. Kankaanpää M, Taimela S, Airaksinen O, Hänninen O. The efficacy of active rehabilitation in chronic low back pain. Effect on pain intensity, self-experienced disability, and lumbar fatigability. *Spine* 1999;24:1034-42.
29. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998;8:215-21.
30. Malmros B, Jensen MB, Charles P, Mortensen LS. [Effect of specific physiotherapy on chronic pain, functional level and quality of life in osteoporosis. A prospective randomized single-blind placebo-controlled study]. *Ugeskr Laeger* 1999;161:4636-41.
31. O'Sullivan PB, Phytz GD, Twomey LT, Allison GT. Evaluation of specific stabilizing exercise in the treatment of chronic low back pain with radiologic diagnosis of spondylolysis or spondylolisthesis. *Spine* 1997;22:2959-67.
32. Preisinger E, Alacamlioglu Y, Pils K, Bosina E, Metka M, Schneider B, et al. Exercise therapy for osteoporosis: results of a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 1996;30:209-12.
33. Rittweger J, Just K, Kautzsch K, Reeg P, Felsenberg D. Treatment of chronic lower back pain with lumbar extension and whole-body vibration exercise: a randomized controlled trial. *Spine* 2002;27:1829-34.
34. Soukup MG, Glomsröd B, Lönn JH, Bö K, Larsen S. The effect of a Mensendieck exercise program as secondary prophylaxis for recurrent low back pain. A randomized, controlled trial with 12-month follow-up. *Spine* 1999;24:1585-91; discussion 1592.
35. Soukup MG, Lönn J, Glomsröd B, Bö K, Larsen S. Exercises and education as secondary prevention for recurrent low back pain. *Physiother Res Int* 2001;6:27-39.
36. Torstensen TA, Ljunggren AE, Meen HD, Odland E, Mowinckel P, Geijerstam S. Efficiency and costs of medical exercise therapy, conventional physiotherapy, and self-exercise in patients with chronic low back pain. A pragmatic, randomized, single-blinded, controlled trial with 1-year follow-up. *Spine* 1998;23:2616-24.
37. Clark DI, Downing N, Mitchell J, Coulson L, Syzpryt EP, Doherty M. Physiotherapy for anterior knee pain: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:700-4.
38. Crossley K, Bennell K, Green S, McConnell J. A systematic review of physical interventions for patellofemoral pain syndrome. *Clin J Sport Med* 2001;11:103-10.
39. Dursun N, Dursun E, Kilic Z. Electromyographic biofeedback-controlled exercise versus conservative care for patellofemoral pain syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1692-5.
40. Grävare Silbernagel K, Thomee R, Thomee P, Karlsson J. Eccentric overload training for patients with chronic Achilles tendon pain – a randomised controlled study with reliability testing of the evaluation methods. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11:197-206.
41. Holmich P, Uhrskou P, Ulnits L, Kanstrup IL, Nielsen MB, Bjerg AM, et al.

- Effectiveness of active physical training as treatment for long-standing adductor-related groin pain in athletes: randomised trial. *Lancet* 1999;353:439-43.
42. Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD004259. DOI: 10.1002/14651858.CD004259.
43. Ettinger WH, Jr., Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. *The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST)*. *JAMA* 1997;277:25-31.
44. Hopman-Rock M, Westhoff MH. The effects of a health educational and exercise program for older adults with osteoarthritis for the hip or knee. *J Rheumatol* 2000; 27:1947-54.
45. Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, Cook KD, Schumacher HR, Jr. Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus an educational intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80: 1293-9.
46. van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA, Bijl D, Voorn TB, Lemmens JA, et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2432-9.
47. Boström C, Harms-Ringdahl K, Karreskog H, Nordemar R. Effects of static and dynamic shoulder rotator exercises in women with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of impairment, disability, handicap, and health. *Scand J Rheumatol* 1998;27:281-90.
48. Stenström CH. Home exercise in rheumatoid arthritis functional class II: goal setting versus pain attention. *J Rheumatol* 1994;21:627-34.
49. Stenström CH, Arge B, Sundbom A. Dynamic training versus relaxation training as home exercise for patients with inflammatory rheumatic diseases. A randomized controlled study. *Scand J Rheumatol* 1996;25:28-33.
50. Stenström CH, Arge B, Sundbom A. Home exercise and compliance in inflammatory rheumatic diseases – a prospective clinical trial. *J Rheumatol* 1997;24:470-6.
51. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res* 1998;11:196-209.
52. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21:714-20.
53. Wiggers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:77-86.
54. Carroll D, Seers K. Relaxation for the relief of chronic pain: a systematic review. *J Adv Nurs* 1998;27:476-87.
55. Hasson D, Arnetz B, Jelveus L, Edelstam B. A randomized clinical trial of the treatment effects of massage compared to relaxation tape recordings on diffuse

- long-term pain. *Psychother Psychosom* 2004;73:17-24.
56. Lundgren S, Stenström CH. Muscle relaxation training and quality of life in rheumatoid arthritis. A randomized controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 1999;28:47-53.
57. Spence SH, Sharpe L, Newton-John T, Champion D. Effect of EMG biofeedback compared to applied relaxation training with chronic, upper extremity cumulative trauma disorders. *Pain* 1995;63:199-206.
58. Brosseau L, Casimiro L, Milne S, Robinson VA, Shea BJ, Tugwell P, et al. Deep transverse friction massage for treating tendinitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003528. DOI: 10.1002/14651858.CD003528.
59. Walach H, G uthlin C, K onig M. Efficacy of massage therapy in chronic pain: a pragmatic randomized trial. *J Altern Complement Med* 2003;9:837-46.
60. Werners R, Pynsent PB, Bulstrode CJ. Randomized trial comparing interferential therapy with motorized lumbar traction and massage in the management of low back pain in a primary care setting. *Spine* 1999;24:1579-84.
61. Bronfort G, Goldsmith CH, Nelson CF, Boline PD, Anderson AV. Trunk exercise combined with spinal manipulative or NSAID therapy for chronic low back pain: a randomized, observer-blinded clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1996; 19:570-82.
62. Burton AK, Tillotson KM, Cleary J. Single-blind randomised controlled trial of chemonucleolysis and manipulation in the treatment of symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2000;9:202-7.
63. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:173-81.
64. Licciardone JC, Stoll ST, Fulda KG, Russo DP, Siu J, Winn W, et al. Osteopathic manipulative treatment for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Spine* 2003;28:1355-62.
65. Moseley L. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Aust J Physiother* 2002;48:297-302.
66. Wood TG, Colloca CJ, Matthews R. A pilot randomized clinical trial on the relative effect of instrumental (MFMA) versus manual (HVLA) manipulation in the treatment of cervical spine dysfunction. *J Manipulative Physiol Ther* 2001;24:260-71.
67. Atkins D, Crawford F, Edwards J, Lambert M. A systematic review of treatments for the painful heel. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:968-73.
68. Crawford F, Atkins D, Edwards J. Interventions for treating plantar heel pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
69. Ayling J, Marks R. Efficacy of paraffin wax baths for rheumatoid arthritic hands. *Physiotherapy* 2000;86:190-201.
70. Brosseau L, Casimiro L, Robinson V, Milne S, Shea B, Judd M, et al.

- Therapeutic ultrasound for treating patellofemoral pain syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003375. DOI: 10.1002/14651858.CD003375.
71. Brosseau L, Welch V, Wells G, Tugwell P, de Bie R, Gam A, et al. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2000;27:1961-9.
72. Buchbinder R, Green S, White M, Barnsley L, Smidt N, Assendelft WJJ. Buchbinder R, Green S, White M, Barnsley L, Smidt N, Assendelft WJJ. Shock wave therapy for lateral elbow pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003524. DOI: 10.1002/14651858.CD003524.
73. Dalichau S, Scheele K. [Effects of elastic lumbar belts on the effect of a muscle training program for patients with chronic back pain]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000;138:8-16.
74. Esenyel M, Caglar N, Aldemir T. Treatment of myofascial pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:48-52.
75. Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. A randomized clinical trial. *Arthritis Care Res* 1992;5:29-35.
76. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-64.
77. Gam A, Warming S, Larsen LH, Jensen B, Hoydalsimo O, Allon I, et al. Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise – a randomised controlled trial. *Pain* 1998; 77:73-79.
78. Möller H, Hedlund R. Surgery versus conservative management in adult isthmic spondylolisthesis – a prospective randomized study: part 1. *Spine* 2000;25:1711-5.
79. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD002826. DOI: 10.1002/14651858.CD002826.
80. Welch V, Brosseau L, Peterson J, Shea B, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD003132. DOI: 10.1002/14651858.CD003132.
81. Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, Street J, Barlow W. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Engl J Med* 1998;339:1021-9.
82. Korthals-de Bos IB, Hoving JL, van Tulder MW, Rutten-van Molken MP, Ader HJ, de Vet HC, et al. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy, and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:911.
83. Moffett JK, Torgerson D, Bell-Syer S, Jackson D, Llewlyn-Phillips H, Farrin A, et al. Randomised controlled trial of exercise for low back pain: clinical outcomes, costs, and preferences. *BMJ* 1999;319:279-83.
84. Timm KE. A randomized-control study of active and passive treatments for chronic

- low back pain following L5 laminectomy. *J Orthop Sports Phys Ther* 1994;20:276-86.
85. Skargren EI, Öberg BE, Carlsson PG, Gade M. Cost and effectiveness analysis of chiropractic and physiotherapy treatment for low back and neck pain. Six-month follow-up. *Spine* 1997;22:2167-77.
86. United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: cost effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *BMJ* 2004;329:1381.
87. Börjesson M, Robertson E, Weidenhielm L, Mattsson E, Olsson E. Physiotherapy in knee osteoarthritis: effect on pain and walking. *Physiother Res Int* 1996;1:89-97.
88. Dolan P, Greenfield K, Nelson RJ, Nelson IW. Can exercise therapy improve the outcome of microdiscectomy? *Spine* 2000;25:1523-32.
89. Ferrell BA, Josephson KR, Pollan AM, Loy S, Ferrell BR. A randomized trial of walking versus physical methods for chronic pain management. *Aging (Milano)* 1997;9:99-105.
90. Gowans SE, deHueck A, Voss S, Richardson M. A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 1999;12:120-8.
91. 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 Rheum* 2001;45:519-29.
92. Kline Mangione K, McCully K, Gloviak A, Lefebvre I, Hofmann M, Craik R. The effects of high-intensity and low-intensity cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M184-90.
93. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 116:529-34.
94. Lie H, Frey S. [Mobilizing or stabilizing exercise in degenerative disk disease in the lumbar region?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;119:2051-3.
95. Mafi N, Lorentzon R, Alfredson H. Superior short-term results with eccentric calf muscle training compared to concentric training in a randomized prospective multi-center study on patients with chronic Achilles tendinosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001;9:42-7.
96. Malmgren-Olsson EB, Bränholm IB. A comparison between three physiotherapy approaches with regard to health-related factors in patients with non-specific musculoskeletal disorders. *Disabil Rehabil* 2002; 24:308-17.
97. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996;23: 1050-3.
98. Meiworm L, Jakob E, Walker UA, Peter HH, Keul J. Patients with fibromyalgia benefit from aerobic endurance exercise. *Clin Rheumatol* 2000;19:253-7.
99. Mengshoel AM, Komnaes HB, Førre Ø. The effects of 20 weeks of physical fitness training in female patients with fibro-

- myalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:345-9.
100. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN, Valle G, Morgan TP, Rejeski WJ, et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1062-72.
101. Meyer BB, Lemley KJ. Utilizing exercise to affect the symptomology of fibromyalgia: a pilot study. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1691-7.
102. Nichols DS, Glenn TM. Effects of aerobic exercise on pain perception, affect, and level of disability in individuals with fibromyalgia. *Phys Ther* 1994;74:327-32.
103. Oldervoll LM, Rø M, Zwart JA, Svebak S. Comparison of two physical exercise programs for the early intervention of pain in the neck, shoulders and lower back in female hospital staff. *J Rehabil Med* 2001;33:156-61.
104. 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)* 2000;39:501-5.
105. Randløv A, Østergaard M, Manniche C, Kryger P, Jordan A, Heegaard S, et al. Intensive dynamic training for females with chronic neck/shoulder pain. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 1998;12:200-10.
106. Schneider F, Labs K, Wagner S. Chronic patellofemoral pain syndrome: alternatives for cases of therapy resistance. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001;9:290-5.
107. Sjogren T, Long N, Storay I, Smith J. Group hydrotherapy versus group land-based treatment for chronic low back pain. *Physiother Res Int* 1997;2:212-22.
108. Snook SH, Webster BS, McGorry RW, Fogleman MT, McCann KB. The reduction of chronic nonspecific low back pain through the control of early morning lumbar flexion. A randomized controlled trial. *Spine* 1998;23:2601-7.
109. Snook SH, Webster BS, McGorry RW. The reduction of chronic, nonspecific low back pain through the control of early morning lumbar flexion: 3-year follow-up. *J Occup Rehabil* 2002;12:13-9.
110. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2002;29:763-6.
111. Tritilanunt T, Wajanavisit W. The efficacy of an aerobic exercise and health education program for treatment of chronic low back pain. *J Med Assoc Thai* 2001;84 Suppl 2:S528-33.
112. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:1060-9.
113. Blanchard EB, Nicholson NL, Taylor AE, Steffek BD, Radnitz CL, Appelbaum KA. The role of regular home practice in the relaxation treatment of tension headache. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:467-70.
114. Collet L, Cottraux J, Juenet C. GSR feedback and Schultz relaxation in tension headaches: a comparative study. *Pain* 1986;25:205-13.
115. Cott A, Parkinson W, Fabich M, Bédard M, Marlin R. Long-term efficacy

- of combined relaxation: biofeedback treatments for chronic headache. *Pain* 1992; 51:49-56.
116. Rokicki LA, Holroyd KA, France CR, Lipchik GL, France JL, Kvaal SA. Change mechanisms associated with combined relaxation/EMG biofeedback training for chronic tension headache. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1997;22:21-41.
117. Weissbecker I, Salmon P, Studts J, Floyd A, Dedert E, Sепthom S. Mindfulness-based stress reduction and sense of coherence among women with fibromyalgia. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 2002;9:297-307.
118. Hernandez-Reif M, Field T, Krasnegor J, Theakston H. Lower back pain is reduced and range of motion increased after massage therapy. *Int J Neurosci* 2001; 106:131-45.
119. Kalauokalani D, Cherkin DC, Sherman KJ, Koepsell TD, Deyo RA. Lessons from a trial of acupuncture and massage for low back pain: patient expectations and treatment effects. *Spine* 2001; 26:1418-24.
120. van den Dolder PA, Roberts DL. A trial into the effectiveness of soft tissue massage in the treatment of shoulder pain. *Aust J Physiother* 2003;49:183-8.
121. Allison GT, Nagy BM, Hall T. A randomized clinical trial of manual therapy for cervico-brachial pain syndrome – a pilot study. *Man Ther* 2002;7:95-102.
122. Blunt KL, Rajwani MH, Guerriero RC. The effectiveness of chiropractic management of fibromyalgia patients: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther* 1997;20:389-99.
123. Chiradejnant A, Maher CG, Latimer J, Stepkovitch N. Efficacy of "therapist-selected" versus "randomly selected" mobilisation techniques for the treatment of low back pain: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2003;49: 233-41.
124. Gamber RG, Shores JH, Russo DP, Jimenez C, Rubin BR. Osteopathic manipulative treatment in conjunction with medication relieves pain associated with fibromyalgia syndrome: results of a randomized clinical pilot project. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:321-5.
125. Jensen OK, Nielsen FF, Vosmar L. An open study comparing manual therapy with the use of cold packs in the treatment of post-traumatic headache. *Cephalalgia* 1990;10:241-50.
126. Knebl JA, Shores JH, Gamber RG, Gray WT, Herron KM. Improving functional ability in the elderly via the Spencer technique, an osteopathic manipulative treatment: a randomized, controlled trial. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102: 387-96.
127. Nilsson N, Christensen HW, Hartvigsen J. The effect of spinal manipulation in the treatment of cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1997;20:326-30.
128. Palmieri NF, Smoyak S. Chronic low back pain: a study of the effects of manipulation under anesthesia. *J Manipulative Physiol Ther* 2002;25:E8-E17.
129. Rogers RG. The effects of spinal manipulation on cervical kinesthesia in patients with chronic neck pain: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther* 1997;20:80-5.

130. Sterling M, Jull G, Wright A. Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Man Ther* 2001;6:72-81.
131. Vicenzino B, Collins D, Wright A. The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain* 1996;68:69-74.
132. Vicenzino B, Paungmali A, Buratowski S, Wright A. Specific manipulative therapy treatment for chronic lateral epicondylalgia produces uniquely characteristic hypoalgesia. *Man Ther* 2001;6:205-12.
133. Crawford F, Snaith M. How effective is therapeutic ultrasound in the treatment of heel pain? *Ann Rheum Dis* 1996;55:265-7.
134. Cushnaghan J, McCarthy C, Dieppe P. Taping the patella medially: a new treatment for osteoarthritis of the knee joint? *BMJ* 1994;308:753-5.
135. Giombini A, Di Cesare A, Casciello G, Sorrenti D, Dragoni S, Gabriele P. Hyperthermia at 434 MHz in the Treatment of Overuse Sport Tendinopathies: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Int J Sports Med* 2002;23:207-11.
136. Gur A, Karakoc M, Cevik R, Nas K, Sarac AJ. Efficacy of low power laser therapy and exercise on pain and functions in chronic low back pain. *Lasers Surg Med* 2003;32:233-8.
137. Gur A, Cosut A, Sarac AJ, Cevik R, Nas K, Uyar A. Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial. *Lasers Surg Med* 2003;33:330-8.
138. Leclaire R, Bourgouin J. Electromagnetic treatment of shoulder peri-arthritis: a randomized controlled trial of the efficiency and tolerance of magnetotherapy. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:284-7.
139. Pfeffer G, Bacchetti P, Deland J, Lewis A, Anderson R, Davis W, et al. Comparison of custom and prefabricated orthoses in the initial treatment of proximal plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 1999;20:214-21.

11. Akupunktur och triggerpunktsbehandling

Tabell 11.1 Systematiska översikter och metaanalyser.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Casimiro TA 2004 [1]	Systematisk översikt 2 RCT	Reumatoid artrit 84 patienter	I1: Akupunktur. I2: Elektrisk akupunktur. K1: Placeboakupunktur
Cummings TM 2001 [2]	Översiktsartikel 23 RCT (6 RCT om dry needling)	Muskelsmärta	I1: Lidokain. I2: Lidokain + steroider. I3: Dry needling
Ernst E 1999 [3]	Systematisk översikt 6 RCT av 3 studier	TMD 205 patienter	I: Akupunktur. K1: Bettskena. K2: Ingen beh
Ezzo J 2000 [4]	Systematisk översikt 51 RCT	Smärta >3 mån 2 423 patienter (långvarig smärta med olika ursprung).	I: Akupunktur. K1: Väntelista (6 RCT). K2: Fysiologiskt överksam beh (11 RCT). K3: Placeboakupunktur (22 RCT). K4: Standardbeh (12 RCT)
Furlan AD 2005 [5]	Systematisk översikt 35 RCT (32 RCT om långvarig ländryggssmärta, 3 RCT om trigger- punktsbeh)	Ländryggssmärta 2 861 patienter	I: Akupunktur. K1: Placeboakupunktur. K2: Annan beh. K3: Ingen beh I: Triggerpunktsbeh. K1: Placebotriggerpunktsbeh. K2: Standardbeh

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde: Systematisk översiktsartikel Kommentar: Primärstudier
VAS Totalbedömning	Ingen smärtlindrande effekt av akupunktur	Lågt bevisvärde Två studier varav den ena har låg kvalitet
VAS	Ingen skillnad mellan grupperna	Lågt bevisvärde
Smärtintensitet Daglig aktivitet Totalbedömning	I är bättre än K2. Ingen skillnad mellan I och K1	Medelhögt bevisvärde Kort uppföljningstid, en studie 1 år. Inga rapporterade biverkningar
Om akupunktur var signifikant mer effektiv för att minska smärta räknades studien som positiv	I bättre effekt än K1. Motsägande för I jämfört med K2, K3, K4. Ingen uppgift om effektstorlek	Högt bevisvärde Samband mellan positiv effekt av akupunktur och låg kvalitet på studien. De flesta studierna med hög kvalitet och positivt utfall för akupunktur gällde muskulo-skeletala smärtor. Ingående studier har låg kvalitet för K1, K2 och K4
Smärtintensitet Totalbedömning Funktionsstatus Livskvalitet	<u>Akupunktur</u> I1 ger signifikant smärtlindring jämfört med K1 och K3. Minskning av smärta i medeltal: I: 32%, K1: 23%, K2: 25%, K3: 6%. Ingen skillnad mellan I1 och K2. <u>Triggerpunktsbeh</u> Effekten av triggerpunktsbeh är motsägande	Högt bevisvärde

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 11.1 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Green S 2002 [6]	Systematisk översikt 4 RCT	Tennisarmbåge 239 patienter	I1: Akupunktur. I2: Laserakupunktur. K1: Placeboakupunktur. K2: Vitamin B12-injektion
Jedel E 2003 [7]	Systematisk översikt 3 RCT	TMD 155 patienter	I: Akupunktur. K1: Annan beh. K2: Ingen beh
Melchart D 2001 [8]	Systematisk översikt 26 RCT	Spänningshuvudvärk, migrän, blandad huvudvärk 1 151 patienter	I: Akupunktur. K1: Placeboakupunktur. K2: Annan beh. K3: Ingen beh
Rosted P 1998 [9]	Systematisk översikt 15 RCT (8 RCT om TMD)	Akut tandsmärta, TMD	I: Akupunktur. K1: Placeboakupunktur. K2: Annan beh. K3: Ingen beh
Smith LA 2000 [10]	Systematisk översikt 13 RCT (11 RCT om långvarig nack-/ryggsmärta)	Akut och långvarig nack- och ländryggsmärta 537 patienter	I: Akupunktur inklusive laserakupunktur. K: Inaktiv kontroll
Trinh KV 2004 [11]	Systematisk översikt 6 RCT	Tennisarmbåge	I: Akupunktur. K1: Placebo. K2: Annan beh
White AR 1999 [12]	Systematisk översikt 14 RCT	Nacksmärta 827 patienter	I: Akupunktur. K1: Placeboakupunktur. K2: Annan beh. K3: Ingen beh

beh = behandling; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
TMD = käkfunktionsstörning

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde: Systematisk översiktsartikel Kommentar: Primärstudier
Smärta	I1 bättre än K1. 19 tim längre smärtlindring i I1 jämfört med K. Inga skillnader efter 3 mån. Inga slutsatser om de andra alternativen	Högt bevisvärde Studierna var för heterogena för att sammanvägas
VAS Daglig aktivitet Totalbedömning	I bättre än K2. Ingen skillnad mellan I och K1	Lågt bevisvärde Akupunktur är effektivt vid TMD
Smärtintensitet Totalbedömning	I effektivare än K1, K2 och K3	Högt bevisvärde Primärstudierna små, heterogena och av låg kvalitet. Minst 4 mån uppföljning
Smärtintensitet	I är bättre än K3. Ingen skillnad mellan I och K2	Lågt bevisvärde Enbart artiklar med långvarig smärta bedömdes. Ingen ingående studie var blindad
Smärtintensitet Smärtreduktion Totalbedömning	Ingen smärtlindrande effekt av akupunktur	Högt bevisvärde Akupunkturbeh inte standardiserad i primärstudierna, svårt att göra analyser
	Kortvarig smärtlindrande effekt av akupunktur. Ingen sammanvägning av effektstorlek gjord	Högt bevisvärde Primärstudierna bedömda enligt Jadad ≥ 3 poäng
Smärtintensitet Smärtreduktion	Ingen smärtlindrande effekt av akupunktur	Högt bevisvärde Flertalet av primärstudierna var av låg kvalitet

Tabell 11.2 Primärstudier.

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Berman BM 2004 [13]	Blindad	Knäledssmärta	570 patienter Kv/Män: 365/205 Medelålder: 65 år
Dyson-Hudson TA 2001 [14]	Crossover Blindad utvärderare	Långvarig (≥ 4 mån) skuldersmärta hos rullstolsburna	20 randomiserade Kv/Män: 5/15 Medelålder: 45 år (28–69)
Hansen PE 1985 [15]	Blindad Crossover	Spänningshuvudvärk	25 patienter Kv/Män: 17/8 Medelålder: 36 år
Guerra de Hoyos JA 2004 [17]	Blindad	Skuldersmärta	130 patienter Kv/Män: 97/33 Medelålder: I: 59,7 år K: 58,6 år
He D 2004 [18]	Blindad	Nack-/skuldersmärta	24 patienter Kv/Män: 24/0 Medelålder: I: 49 år K: 45 år

Intervention och kontroll	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I1: Akupunktur (23 ggr under 26 v). I2: Undervisning (6 x 2 timmar). K: Placeboakupunktur (23 ggr under 26 v)	WOMAC Totalbedömning SF-36	Statistiskt signifikant förbättring i I1 jämfört med K. <u>WOMAC-funktion</u> -2,5 skalsteg (p<0,01). <u>Smärta</u> -0,87 skalsteg (p<0,01). <u>Totalbedömning</u> 0,26 skalsteg (p<0,05). Ingen skillnad för SF-36	Medelhögt
I: Akupunktur 10 ggr 20–30 min. K: Trager rörelsebeh 10 ggr 45 min	WUSPI-index, VAS, verbal skala efter 5 v	I och K signifikant bättre WUSPI, VAS och verbal skala efter beh. Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall 2 (10%). Litet material
I: Akupunktur. K: Placebo	Huvudvärksindex (frekvens x Intensitet) 0–63	I signifikant bättre än K. <u>Index</u> I: -31% K: -21% (p<0,05)	Medelhögt Traditionell kinesisk akupunktur. Ingår i Cochrane-översikt av Melchart [16]
I: Akupunktur (1 ggr/v i 8 v). K: Placebo	VAS 0–10 Disability index (SPADI) QoL (COOP/WOMAC)	Signifikant förbättring I jämfört med K. Medelskillnad VAS 2,0 skalsteg (p<0,05)	Medelhögt
I: Akupunktur (3 ggr/v under 3–4 v, totalt 10 ggr). K: Placeboakupunktur (3 ggr/v under 3–4 v, totalt 10 ggr)	VAS 0–100 Frekvens	<u>VAS-intensitet efter beh</u> I: -70% K: -29% (p<0,001). <u>Frekvens</u> I: -65% K: -40% (p<0,05). Vid 3 års uppföljning I bättre än K	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 11.2 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Irnich D 2001 [19]	Blindad	Nacksmärta inklusive whiplash	177 patienter (>1 mån duration) Kv/Män: 117/60 Ålder: 18–85 år
Irnich D 2002 [20]	Dubbelblind Crossover	Nacksmärta	36 patienter Kv/Män: 25/9 Medelålder: 52 år (24–81)
Karst M 2000 [21]	Dubbelblind	Långvarig spännings- huvudvärk	39 patienter Kv/Män: 19/20 Medelålder: 49 år
McMillan AS 1997 [22]	Dubbelblind	Myogen smärta	30 patienter Kv/Män: 30/0 Ålder: 23–53 år
Näslund J 2002 [23]	Blindad	Knäledssmärta	58 patienter Kv/Män: 34/24 Medelålder: 34 år
Tavola T 1992 [24]	Blindad	Spänningshuvudvärk	30 patienter Kv/Män: 24/4 Medelålder: 33 år

Intervention och kontroll	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I1: Akupunktur. I2: Massage. K: Sham-laser	VAS PPT Totalbedömning SF-36	Smärtintensitet VAS signifikant reducerad i I1 jämfört med K	Högt Resultat gäller patienter med smärta >5 år (n=75)
I1: Akupunktur distalpunkt. I2: Triggerpunktstimulering. K: Placeboakupunktur	Smärtintensitet Rörelseomfång	Smärtintensitet signifikant minskad i I1 jämfört med K	Medelhögt Enbart en beh
I: Akupunktur 2 ggr/v i 5 v 30 min (21). K: Placeboakupunktur som ovan (18)	VAS, PPT, QoL efter avslutad beh	PPT ökade signifikant i I. Ingen skillnad mellan grupperna för VAS och QoL	Medelhögt Små grupper
I1: Injektion 0,5 ml procain 1% och dry needling i triggerpunkt (10). I2: Inj NaCl-lösning och dry needling i triggerpunkt (10). K: Injektion av NaCl-lösning och placebo (10)	VAS 1 dygn efter beh PPT 1 dygn efter beh	Alla grupper bättre VAS efter beh. Ingen skillnad mellan grupperna före/efter beh. Ingen skillnad i PPT	Medelhögt Litet material. Ingen rapport om biverkningar
I: Elektroakupunktur. K: Placeboakupunktur	VAS Funktionellt mått	Ingen skillnad i VAS mellan I och K. Båda grupperna signifikant bättre vid 6 mån uppföljning	Medelhögt
I: Akupunktur. K: Placebo	Smärtdagbok Medicinering	Ingen skillnad mellan I och K vid 2 och 12 mån uppföljning	Medelhögt Ingår i Cochrane-översikt av Melchart [8]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 11.2 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Tukmachi E 2004 [25]	Blindad	Knäledssmärta	30 patienter Kv/Män: 25/5 Medelålder: 62 år (42–77)
Vas J 2004 [26]	Blindad	Knäledssmärta	98 patienter
Vickers AJ 2004 [27]	Ej blindad	Huvudvärk	401 patienter Kv/Män: 253/148 Medelålder: 46 år
White AR 2000 [28]	Blindad	Spänningshuvudvärk	50 patienter Kv/Män: 38/12 Medelålder: I: 49,8 år K: 48,2 år
White P 2004 [29]	Blindad	Nacksmärta	135 patienter Ålder: 18–80 år
Zhu MZ 2001 [30]	Enkelblind Crossover	6 mån nacksmärta, degenerativ ledsjukdom, mjukvävnadsskada som t ex whiplash	29 patienter Kv/Män: 14/15 Medelålder: 50 år (31–70)

beh = behandling; COOP = Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel; PPT = tryckömhets; QoL = Quality of Life; SPADI = Shoulder Pain and Disability Index; VAS = visuell analogskala; WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index; WUSPI = Wheelchair User's Shoulder Pain Index

Intervention och kontroll	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I1: Akupunktur. I2: Akupunktur + medicinering (analgetika och NSAID). K: 5 v oförändrad medicinering	VAS 1–10 WOMAC Totalbedömning	Signifikant förbättring i I1 och I2 jämfört med K ($p < 0,05$) vid 5 v uppföljning. I1: –2,9 skalsteg I2: –4,3 skalsteg K: –0,1 skalsteg	Medelhögt Små grupper och kort uppföljningstid
I: Akupunktur + diklofenak. K: Placebo + diklofenak	VAS WOMAC Livskvalitet	Intention-to-treat-analys visade en signifikant förbättring i I jämfört med K	Medelhögt
I: Akupunktur + konventionell terapi. K: Konventionell terapi	Smärtskala 0–5 SF-36 Medicinkonsumtion Totalbedömning	Vid 1 år uppföljning I signifikant bättre än K i smärtintensitet $\geq 35\%$ förbättring (I: 54%, K: 32% ($p < 0,001$)), huvudvärks- dagar 50% färre huvudvärksdagar (I: 30%, K: 15% ($p < 0,01$)), medicinering för smärta och SF-36 ingen signifikant skillnad	Högt Begränsningen är att studien inte är blindad och inte inklu- derar en kontroll med placebo
I: Akupunktur 15 sek stimulering av varje punkt vid 8 tillfällen. K: Placeboakupunktur	VAS Totalbedömning SF-36	Ingen skillnad mellan I och K	Medelhögt
I: Akupunktur 2 ggr/v i 4 v). K: Placebo	VAS	Statistiskt signifikant förbättring i I (12% ($p < 0,05$)) jämfört med K. Förbättringen bedömdes inte som kliniskt relevant	Medelhögt
3 v wash-out mellan beh. I: Akupunktur 3 ggr/v i 3 v. K: Placeboakupunktur 3 ggr/v i 3 v	Smärtintensitet Smärtduration Analgetikakonsumtion VAS Nackfunktion	Inga skillnader mellan I och K. Subjektiv förbättring i båda grupperna	Medelhögt 3 v wash-out

Tabell 11.3 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patientpopulation	Intervention
Cherkin DC 2001 [31] USA	RCT	262 med långvarig ländryggsmärta Ålder: 20–70 år	I1: Akupunktur (94). I2: Massage (78). I3: Egenvårdsutbildning (90)
Wonderling D 2004 [32] UK	Kostnads-effekt- analys (av RCT)	401 med långvarig huvudvärk, främst migrän; primärvård Ålder: 18–65 år	12 akupunkturbehandling under 3 mån
Thomas KJ 2005 [33] UK	Kostnads-nytt- analys (av RCT)	241 med långvarig ländryggsmärta	I1: Akupunktur + konventionell vård (159). I2: Konventionell vård enbart (80)

I = interventionsgrupp; ICER = inkrementell kostnadseffektkvot; K = kontrollgrupp; QALY = kvalitetsjusterade levnadsår; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Symtomskala	Direkta	I1: \$252 I2: \$139 I3: \$200	Acceptabel kvalitet Medelhögt bevisvärde
QALY Kostnad/QALY	Direkta + indirekta men ej läkemedels- kostnader	Totalkostnad högre (£403 jämfört med £217); +0,021 QALYs Kostnad/QALY = £9 180	Hög kvalitet Högt bevisvärde
SF-6D EQ-5D QALY	Direkta	ICER för I1 = £3 598– £4 241	Acceptabel kvalitet

Tabell 11.4 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Ahonen E, 1984 [34]	Otillräcklig metodbeskrivning. Ingår i Cochraneöversikt av Melchart [8]
Carlsson J, 1990 [35]	Mer behandling i kontrollgruppen. Ingår i översikt av Melchart [8]
Garvey TA, 1989 [36]	<3 mån smärtduration. Ingår i översikt av Furlan [5]
Goddard G, 2002 [37]	Få patienter
Hansen PE, 1983 [38]	Kort uppföljningstid
Haslam R, 2001 [39]	Smärtintensitet ej rapporterad
Johansson V, 1976 [40]	Otillräcklig datarapportering. Ingår i översikt av Melchart [8]
Ng MM, 2003 [41]	Små grupper, kort uppföljningstid
Melchart D, 2004 [16]	Otillräcklig metodbeskrivning
Raustia AM, 1985, 1986 [42,43]	Otillräcklig metodbeskrivning. Ingår i översikt av Ernst [3] och Rosted [9]
White AR, 1996 [44]	Skillnader mellan grupperna vid start. Ingår i Cochraneöversikt av Melchart [8]

Referenser

1. Casimiro L, Brosseau L, Milne S, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Cummings TM, White AR. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:986-992.
3. Ernst E, White AR. Acupuncture as a treatment for temporomandibular joint dysfunction: a systematic review of randomized trials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:269-72.
4. Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. *Pain* 2000;86:217-25.
5. Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, Tsukayama H, Lao L, Koes BW, et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD001351. DOI: 10.1002/14651858.CD001351.pub2.
6. Green S, Buchbinder R, Barnsley L, Hall S, White M, Smidt N, et al. Acupuncture for lateral elbow pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003527. DOI: 10.1002/14651858.CD003527. 2002.
7. Jedel E, Carlsson J. Biofeedback, acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Physical Therapy Reviews* 2003; 8:217-23.
8. Melchart D, Linde K, Berman B, White A, Vickers A, Allais G, et al. Acupuncture for idiopathic headache. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.
9. Rosted P. The use of acupuncture in dentistry: a review of the scientific validity of published papers. *Oral Dis* 1998;4:100-4.
10. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain* 2000;86:119-32.
11. Trinh KV, Phillips SD, Ho E, Damsma K. Acupuncture for the alleviation of lateral epicondyle pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1085-90.
12. White AR, Ernst E. A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture for neck pain. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:143-7.
13. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:901-10.
14. Dyson-Hudson TA, Shiflett SC, Kirshblum SC, Bowen JE, Druin EL. Acupuncture and Trager psychophysical integration in the treatment of wheelchair user's shoulder pain in individuals with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1038-46.
15. Hansen PE, Hansen JH. Acupuncture treatment of chronic tension headache – a

- controlled cross-over trial. *Cephalalgia* 1985;5:137-42.
16. Melchart D, Hager S, Hager U, Liao J, Weidenhammer W, Linde K. Treatment of patients with chronic headaches in a hospital for traditional Chinese medicine in Germany. A randomised, waiting list controlled trial. *Complement Ther Med* 2004;12:71-8.
17. Guerra de Hoyos JA, Andres Martin Mdel C, Bassas y Baena de Leon E, Vigara Lopez M, Molina Lopez T, Verdugo Morilla FA, et al. Randomised trial of long term effect of acupuncture for shoulder pain. *Pain* 2004;112:289-98.
18. He D, Veiersted KB, Hostmark AT, Medbo JI. Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study. *Pain* 2004;109:299-307.
19. Irnich D, Behrens N, Molzen H, Konig A, Gleditsch J, Krauss M, et al. Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. *BMJ* 2001;322:1574-8.
20. Irnich D, Behrens N, Gleditsch JM, Stor W, Schreiber MA, Schops P, et al. Immediate effects of dry needling and acupuncture at distant points in chronic neck pain: results of a randomized, double-blind, sham-controlled crossover trial. *Pain* 2002;99:83-9.
21. Karst M, Rollnik JD, Fink M, Reinhard M, Piepenbrock S. Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache – a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2000;88:199-203.
22. McMillan AS, Nolan A, Kelly PJ. The efficacy of dry needling and procaine in the treatment of myofascial pain in the jaw muscles. *J Orofac Pain* 1997;11:307-14.
23. Näslund J, Näslund UB, Odenbring S, Lundeberg T. Sensory stimulation (acupuncture) for the treatment of idiopathic anterior knee pain. *J Rehabil Med* 2002;34:231-8.
24. Tavola T, Gala C, Conte G, Invernizzi G. Traditional Chinese acupuncture in tension-type headache: a controlled study. *Pain* 1992;48:325-9.
25. Tukmachi E, Jubb R, Dempsey E, Jones P. The effect of acupuncture on the symptoms of knee osteoarthritis – an open randomised controlled study. *Acupunct Med* 2004;22:14-22.
26. Vas J, Mendez C, Perea-Milla E, Vega E, Panadero MD, Leon JM, et al. Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:1216.
27. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, McCarney R, Smith CM, Ellis N, et al. Acupuncture of chronic headache disorders in primary care: randomised controlled trial and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8:1-50.
28. White AR, Resch KL, Chan JC, Norris CD, Modi SK, Patel JN, et al. Acupuncture for episodic tension-type headache: a multi-centre randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2000;20:632-7.
29. White P, Lewith G, Prescott P, Conway J. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:911-9.

30. Zhu MZ, Polus B. A controlled trial on acupuncture for chronic neck pain. *Am J Chin Med* 2001;30:13-28.
31. Cherkin DC, Eisenberg D, Sherman KJ, Barlow W, Kaptchuk TJ, Street J, et al. Randomized trial comparing traditional Chinese medical acupuncture, therapeutic massage, and self-care education for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2001; 161:1081-8.
32. Wonderling D, Vickers AJ, Grieve R, McCarney R. Cost effectiveness analysis of a randomised trial of acupuncture for chronic headache in primary care. *BMJ* 2004; 328:747.
33. Thomas KJ, MacPherson H, Ratcliffe J, Thorpe L, Brazier J, Campbell M, et al. Longer term clinical and economic benefits of offering acupuncture care to patients with chronic low back pain. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-109.
34. Ahonen E, Hakumaki M, Mahlamaki S, Partanen J, Riekkinen P, Sivenius J. Effectiveness of acupuncture and physiotherapy on myogenic headache: a comparative study. *Acupunct Electrother Res* 1984;9: 141-50.
35. Carlsson J, Augustinsson LE, Blomstrand C, Sullivan M. Health status in patients with tension headache treated with acupuncture or physiotherapy. *Headache* 1990;30:593-9.
36. Garvey TA, Marks MR, Wiesel SW. A prospective, randomized, double-blind evaluation of trigger-point injection therapy for low-back pain. *Spine* 1989;14: 962-4.
37. Goddard G, Karibe H, McNeill C, Villafuerte E. Acupuncture and sham acupuncture reduce muscle pain in myofascial pain patients. *J Orofac Pain* 2002;16:71-6.
38. Hansen PE, Hansen JH. Acupuncture treatment of chronic facial pain – a controlled cross-over trial. *Headache* 1983;23: 66-9.
39. Haslam R. A comparison of acupuncture with advice and exercises on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip – a randomised controlled trial. *Acupunct Med* 2001;19:19-26.
40. Johansson V, Kosic S, Lindahl O, Lindwall L, Tibbling L. Effect of acupuncture in tension headache and brain-term reflexes. In: Bonica J, Albe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1976. p 839-41.
41. Ng MM, Leung MC, Poon DM. The effects of electro-acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with painful osteoarthritic knees: a randomized controlled trial with follow-up evaluation. *J Altern Complement Med* 2003;9:641-9.
42. Raustia AM, Pohjola RT, Virtanen KK. Acupuncture compared with stomatognathic treatment for TMJ dysfunction. Part I: A randomized study. *J Prosthet Dent* 1985;54:581-5.
43. Raustia AM, Pohjola RT, Virtanen KK. Acupuncture compared with stomatognathic treatment for TMJ dysfunction. Part II: Components of the dysfunction index. *J Prosthet Dent* 1986;55:372-6.
44. White AR, Eddleston C, Hardie R, Resch K, Ernst E. A pilot study of acupuncture for tension headache, using a novel placebo. *Acupunct Med* 1996;14:11-5.

12. Ytterligare alternativ- medicinska metoder

Tabell 12.1 Primärstudier.

Författare År, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
<i>Bad/Balneoterapi (spa)</i>			
Constant F 1995 [1] Spa	RCT. Uppföljning: Före, efter 3 v och 6 mån	Ländryggssmärta >1 år 126 patienter	I: Spa, mineralbad + specifika spa-beh 6 d/v i 3 v (63). K: Väntelista i 6 mån, konventionell beh (63)
Constant F 1998 [2] Spa	RCT. Uppföljning: Före, efter 3 v och 3 mån	Ländryggssmärta >1 år 224 patienter	I1: Farmaka + spa 6 d/v i 3 v, dessa indelades i I1 och I2 med olika mineraler i vattnet (128). K: Enbart farmaka (96)

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS Smärtans duration Roland & Morris Totalbedömning Läkemedelskonsumtion	Både omedelbart och på lång sikt var I signifikant bättre än K för alla variabler. $p < 0,05$, 6 mån. <u>VAS</u> I: -22 mm (från 46 mm) K: +1 mm (från 42 mm). <u>Duration</u> I: -6,5 tim/dag (från 8,9 tim/dag) K: -1,3 tim/dag (från 7,5 tim/dag)	Medelhögt
VAS 100 mm Duke Health Profile (QoL) Roland & Morris Schrober-index Totalbedömning Clinical measurements	Både efter 3 v och 3 mån var I1 och I2 signifikant bättre än K i QoL, självkänsla, oro, depression, smärtans varaktighet och intensitet $p < 0,05$, 3 mån. <u>VAS</u> I: -38 mm (från 52 mm) K: -14 mm (från 50 mm). <u>Duration</u> I: -4,6 tim/dag (från 6,4 tim/dag) K: -1,0 tim/dag (från 6,6 tim/dag)	Högt Författare anser att QoL är ett bra utfallsmått i värdering av spa

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.1 fortsättning

Författare År, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
<i>Mind/body</i>			
Astin JA 2003 [3] Qigong	RCT. Uppföljning: Före, efter och efter 6 mån	Fibromyalgi 128 patienter Kv/Män: 127/1	8 veckors poliklin. I1: Qigong I2: Utbildningsprogram
Haanen HC 1991 [4] Hypnos	RCT. Uppföljning: 12 v, 24 v	Fibromyalgi 40 patienter Kv/Män: 38/2	I: Hypnos + band för daglig autohypnos 8 sessioner 1 tim under 12 v (20). K: Massage/relax 1–2 tim/v i 12 v (20)
<i>E-post</i>			
Lorig KR 2002 [5]	RCT. Uppföljning: 6 mån, 1 år	Ryggontepisod senaste året, värvade på arbetsplats och webben (OBS ej kontinuerligt ont >90 dagar) 580 personer Kv/Män: 220/360	I: Sluten e-postdiskussion 2 tim/v. K: Självhjälpsbok om ryggsmärta och 4 videoband

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS (smärta) FIQ Antal triggerpunkter Bemästrandestrategier	Båda grupperna förbättrades. Ingen signifikant skillnad mellan dem	Medelhögt
VAS VAS (totalbedömning patient) VAS (sömn) HSCL Analgetikaförbrukning	Uppföljning 24 v. <u>VAS</u> I: -10,2% K: -6,8% ($p < 0,05$). <u>Totalbedömning</u> I: -33,2% K: -8,4% ($p < 0,05$). <u>Sömnstörning</u> I: -23,1% K: -1,0% ($p < 0,05$). <u>HSCL</u> I: -13% K: -0,9% ($p < 0,01$). <u>Minskat analgetikabruk</u> I: -23,1% K: -1,0% ($p < 0,05$)	Medelhögt Bristande kontroll av kontrollgruppens följsamhet. Svår så kallad refraktär fibromyalgi, därför låga skattningar
VAS Roland & Morris Illness Intrusiveness Scale Health distress Vårdanvändning	I signifikant förbättring av alla variabler jämfört med K. I 34% minskad vårdanvändning	Medelhögt Måste ha och behärska Internet. Inga sjukskrivna eller pensionärer. Stort bortfall

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.1 fortsättning

Författare År, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
<i>Homeopati</i>			
Bell IR 2004 [6]	RCT, dubbelblind, placebo, optional crossover	Fibromyalgi 53 patienter Kv/Män: 50/3	6 mån beh med frivillig cross- over efter 4 mån. I: Individualiserad homeopati. K: Placebo
Fisher P 2001 [7]	RCT, dubbelblind, crossover. Uppföljning: Före och efter	Reumatoid artrit 112 patienter Kv/Män: 46/12	6 mån beh. I: Homeopatiska preparat i spädning 10-6 respektive 10-30. K: Placebo
Shiple M 1983 [8]	RCT, dubbelblind, placebo, crossover. Uppföljning: Efter beh	Höft- eller knäledsartros 36 patienter Kv/Män: 24/12	2 v beh av vardera, ingen "wash-out" emellan. I1: Fenoprofen 600 mg x 3/d. I2: Rhus tox 6X, 5 droppar x 3/d. K: Placebotabletter

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
McGill Appraisal of Fibromyalgia Quality of Life Scale Totalbedömning (5-gradig Likert-skala) Ratings of Expected Benefit (1–10) Bell Chemical Intolerance Index POMS Modified Child- hood Experiences Scale in Abuse and Neglect Tellegen Absorption Scale Barsky Somatic Symptom Amplification Scale Flera copingskalor	I signifikant bättre än K. Uppföljning 3 mån. FIQ: I –2,1 skalsteg jämfört med K (p<0,05). Totalbedömning: I +2,1 skalsteg jämfört med K (p<0,05). Ingen skillnad i McGill. Individuella egenskaper (som "trait absorption", barndomstrauma, affektiva tillstånd) förutsa effekten av homeopati respektive placebo	Medelhögt Nyttänkande beträffande studiedesign
Smärta (VAS 100 mm) Ritchie-index Morgonstelhet	Inga signifikanta skillnader; hälften av patienterna avbröt	Högt Lång behid. Stor grupp
Smärtskattning (VAS 10 cm) 4-gradiga smärtskalor	Det fanns inga skillnader mellan placebo och homeopatisk beh. Fenoprofen föredrogs framför placebo och homeopatisk beh	Medelhögt Biverkningar av fenoprofen men ej av Rhus tox, kan ha påverkat blindningen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.1 fortsättning

Författare år, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
Walach H 1997 [9]	RCT, dubbelblind. Uppföljning: Efter 6 v, 12 v	Långvarig huvudvärk huvudvärk >1 år (median 23 år) 98 patienter Kv/Män: 65/33	I: Individualiserad homeopati i 12 v (61). K: Placebo (37)
<i>Healing/Therapeutic touch</i>			
Abbot NC 2001 [10] Healing	RCT. Uppföljning: Efteråt	Patienter med >6 mån smärta rekryterades från smärtklinik. <i>Kv/Män</i> I1: 16/9 K1: 18/7 I2: 15/15 K2: 10/17	I1: Ansikte-mot-ansikte- healing 30 min/v i 8 v. K1: Simulerad healing 30 min/v i 8 v. I2: Distanshealing. K2: Ingen healing
<i>Örtpreparat, kost och kosttillskott</i>			
Altman RD 2001 [11] Ingefärs- extrakt	RCT, dubbelblind, placebo, multicenter. Uppföljning: Före och efter	Artros i knä 261 patienter	I: 1 kapsel 2 ggr/d 255 mg ingefärsextrakt. K: Placebokapslar med kokosnötolja. 6 v beh
Biegert C 2004 [12] Sälgbarksextrakt	2 RCT, dubbelblind placebo. Uppföljning: Före, efter och efter 6 v beh	Artros (127) och reumatoid artrit (26) 127 patienter Kv/Män: 74/53	<i>Artros</i> I1: 240 mg salicin/d. I2: 100 mg diklofenak/d. K: Placebo. <i>Reumatoid artrit</i> I: 240 mg salicin/d. K: Placebo
Bliddal H 2000 [13] Ingefärsextrakt	RCT, dubbelblind, placebo, crossover efter 3 v	Artros i höft (20) eller knä (36) 56 patienter Kv/Män: 41/15	3 v beh med: I1: 170 mg ingefärsextrakt/d. I2: 400 mg ibuprofen. I3: Placebokapslar

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS 100 mm FPI Analgetikaförbrukning Dagbok: Huvudvärkens frekvens, varaktighet, intensitet	Ingen signifikant skillnad	Högt
McGill VAS 100 mm HAD MYMOP Patients subjektiva erfarenhet	Ingen skillnad i I och K	Medelhögt Blindade försökspersoner, små grupper
VAS 100 mm 1. Smärta stående 2. Smärta vid gång 3. WOMAC 4. Global status 5. SF-12	1. I: -24 mm, K: -16 mm ($p < 0,01$) 2. I: -15 mm, K: -9 mm ($p < 0,05$) 3. Ingen skillnad 4. Ingen skillnad 5. Ingen skillnad	Medelhögt Blindning ej helt genomförd
VAS 100 mm WOMAC	Ingen signifikant skillnad mellan sälgbark och placebo i vare sig artros- eller reumatoid artrit- gruppen	Högt
VAS 100 mm smärta Lequesne-index Acetaminophen-konsumtion	Efter beh I2 sign bättre än I1 och K. <u>VAS</u> I1: 0 mm I2: -15 mm K: 0 mm	Medelhögt Kort behperiod. Inga biverkningar

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.1 fortsättning

Författare År, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
Chrubasik S 2001 [14] Örtmedicin Sälgbarksextrakt	Öppen randomiserad "post-marketing"-studie. Uppföljning: Efter 4 v	Ländryggssmärta >6 mån 228 patienter	I1: Salicin 240 mg/d Assalix (sälgbark) 4 v (114). I2: COX-2, rofecoxib 12,5 mg/d 4 v (114)
Kimmatkar N 2003 [15] Boswellia serrata (sav från indiskt träd)	RCT, dubbelblind, placebo, crossover efter 8 v, 21 d wash-out	Artros 30 patienter Kv/Män: 18/12	I: Kapsel 333 BSE 3 ggr/dag. K: Placebokapslar
Rein E 2004 [16] Nyponpulver (Rosa canina)	RCT, dubbelblind, placebo, crossover. Uppföljning: Före, under och direkt efter beh	Artros 112 patienter (röntgen- verifierade senaste 12 mån, smärta från olika leder) Kv/Män: 81/41	2 x 3 mån beh. I: Nyponpulver 5 g (kapslar). K: Placebokapslar
Schmid B 2001 [17] Sälgbarksextrakt	RCT, dubbelblind, placebo	Artros 78 patienter Kv/Män: 19/59	2 veckors beh. I: 240 mg salicin/dag. K: Placebo
Warholm O 2003 [18] Nyponpulver (Rosa canina)	RCT, dubbelblind, placebo. Uppföljning: Före, under och direkt efter beh	Artros i höft eller knäled 100 patienter Kv/Män: 65/35	4 mån beh. I: Nyponpulver 5 x 0,5 g x 2/dag (kapslar). K: Placebokapslar 5 x 2/dag

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Rapporterad smärtfrihet Arhus index (smärtkomponenten)	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Medelhögt Inget om blindning av patienterna eller forskarna
Smärtskattning (3-gradig skala) Funktionsgrad (3-gradig skala) Svullnad (3-gradig skala)	I signifikant bättre än K. <u>Smärta</u> I: -2,3 skalsteg K: -0,2 skalsteg. <u>Funktion</u> I: -2,3 skalsteg K: -1,2 skalsteg. <u>Svullnad</u> I: -0,8 skalsteg K: -0,7 skalsteg	Medelhögt Obetydliga biverkningar noterades. Ingen uppföljning
Smärtlindring Kategoriskala 0–4 Rescue analgetika Ledstelhet Patientdagbok Skattning av välbefinnande, sömn, energi och stämningsläge på en 1–10-gradig skala	Signifikant förbättring i I som fick placebo först. Ingen signifikant skillnad över tid i den grupp som fick aktiv beh först. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna när de slogs samman	Medelhögt Inga biverkningar
VAS (daglig smärta) VAS (funktion) WOMAC Lequesne-index	Statistiskt signifikant effekt av salicin. WOMAC reducerades 14% för I och 2% för K	Medelhögt Kort behetid
ROM ADL 0–10 Global skattning av smärtlindring 0–4	Patienterna behöll sin vanliga NSAID. Sign förbättring av ledsmärta i gruppjämförelser. Smärtan reducerades hos 65% av patienterna i I. Signifikant förbättring av passiv rörlighet, ingen signifikant förändring av ADL i gruppjämförelser	Medelhögt Oklart vilken mekanism smärtlindringen beror på. Inte mer biverkningar än i placebogruppen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.1 fortsättning

Författare År, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
Wigler I 2003 [19] Ingefärsextrakt	RCT, dubbelblind, placebo, crossover efter 3 mån	Artros i knä 29 patienter Kv/Män: 23/6	I1: Ingefärsextrakt-kapslar 205 mg, 3 mån beh. I2: Identiska placebokapslar, 3 mån
<i>Magnetfält</i>			
Alfano AP 2001 [20] Statiska magnetfält	RCT. Uppföljning: Under och direkt efter 6 mån beh	Fibromyalgi >3 mån smärta 119 patienter Kv/Män: 109/10 Ålder: 18–65 år	I1: Statiskt magnetfält 3 950 Gauss i madrassen (37). I2: Lågt (750 Gs) varierande magnetfält (17). I3: Sham-madrass (15). K: Ordinarie beh (17). 6 mån
Harlow T 2004 [21] Statiska magnetband	RCT, placebo. Uppföljning: Före, efter 4 v och efter	Artros i höft eller knä 194 patienter Kv/Män: 75/119	12 v beh. I1: Statiskt bipolärt band 186 mTs. I2: Svagt magnetiskt band 26 mTs. K: Placeboband

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
VAS Smärta vid rörelse VAS (funktionsinskränkning)	Ingefärsextrakt var lika effektivt som placebo och uppvisade vid crossover signifikant förbättring jämfört med placebo	Medelhögt Väl genomförd studie, få försökspersoner. Bortfall 3 patienter pga halsbränna
FIQ Smärtintensitet (11-gradig skala) Ömma punkter, antal och intensitet	I1 och I2 signifikant förbättring beträffande smärtintensitet efter 6 mån beh. Inga biverkningar	Medelhögt
VAS 100 mm (smärta) WOMAC	I1 VAS -11,4 mm jämfört med K (signifikant skillnad). I1 WOMAC -1,3 skalsteg jämfört med K (signifikant skillnad)	Medelhögt Analys visar att resultaten delvis, men inte enbart berodde på att patienterna genomskådade blindningen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.1 fortsättning

Författare År, referens Metod	Studiedesign/ Uppföljningstid	Diagnos Patientpopulation	Intervention
Jacobson JI 2001 [22] Pulserande magnetfält	RCT, dubbelblind, placebo, multicenter. Uppföljning: Före, efter beh och efter 2 veckor	Artros i knä 176 patienter	8 beh under en 2-veckors- period, en "krage" kring knäet. I: Lågfrekvent pulserande magnetfält 2–7 Hz under 6-minutersintervall, 48 min per gång. K: Samma "krage" men utan magnetfält
Pipitone N 2001 [23] Pulserande magnetfält	RCT, dubbelblind, placebo. Uppföljning: Före och efter	Artros i knä 75 patienter Kv/Män: 19/50	I: Lågfrekvent pulserande magnetfält (3, 7,8 och 20 Hz) 3 ggr/d i 6 v. K: Sham-dosor
Rigato M 2002 [24] Pulserande magnetfält	RCT. Uppföljning: Före, under, direkt efter, 30 dagar efter avslutad beh	Cervikal spondylit och skulderperiartrit (oklar smärtduration) 150 patienter Kv/Män: 118/32	Lokal beh under 30 min beh under 15 dagar av: I1: 50 TAMMEF (elektromagnetiska fält vars frekvens och intensitet varierar slumpvis). I2: ELF (lågfrekvent elektro- magnetiskt fält) (100 Hz). K: Placebo
Weintraub MI 2003 [25] Statiska magnetfält	RCT, dubbelblind, placebo, multicenter. Uppföljning: Före, under och efter	Smärtor >6 mån pga diabetesneuropati 375 (259 fullföljde) patienter Kv/Män: 124/135	4 mån användning dygnet runt av: I: Multipolära statiska magnetfält 450 Gauss som skoinlägg. K: Placebo-skoinlägg
Wolsko PM 2004 [26] Statiska magneter	RCT, dubbelblind, placebo. Uppföljning: 4 tim, 1 v och 6 v	Artros 29 patienter Kv/Män: 20/9	I: 4 tim övervakad, 6 tim självbehandl dag i 6 v, magnetfält 40–850 Gauss. K: Placebo. 6 v

ADL = Activity of Daily Living; beh = behandling; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire;
 FPI = Freiburg Personality Inventory; HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale;
 HSCL = Hopkins Symptom Checklist; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
 MYMOP = Measure Yourself Medical Outcome Profile;
 NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska medel; POMS = Profile of Mood States;
 QoL = Quality of Life; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
 ROM = Range of Movement; VAS = visuell analogskala;
 WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärtskattning 1–10 Smärtdagbok	Smärtan reducerades 46% i I och 8% i K, vilket var signifikant skillnad. Inga biverkningar noterades	Medelhögt Många undersökningspersoner, men endast ett enkelt utfallsmått. Osäkert om blindning fungerat
Smärtskattningar VAS 100 mm Likertskala (4-gradig) WOMAC SF-36 EuroQol	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Medelhögt
Smärtskattning; Scotts analog skala 0–10 3-gradig funktionsskala	Smärtan reducerades signifikant i båda I-grupperna jämfört med K och resultaten bestod efter 30 dagar	Medelhögt Oklara inklusionskriterier. Få utfallsmått. Inget bortfall
Daglig VAS 1–11 för smärta, domningar, stickningar, brännande känsla Livskvalitet Klinisk förbättring	Båda grupperna förbättrades, men I signifikant (>17%) förbättrad jämfört med K. Inga biverkningar	Medelhögt Stor multicenterstudie. Stort bortfall. Subjektiv symtomlindring, men ingen klinisk förbättring. Oklart om blindningen fungerade
VAS 0–500 mm 5 smärt- dimensioner WOMAC	I förbättrades signifikant jämfört med K initialt (efter 4 timmars beh) men skillnaderna bestod ej efter 6 v	Medelhögt Liten grupp. Lyckad blindning (69% i I och 77% i K trodde sig fått aktiv beh)

Tabell 12.2 Översikter.

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Intervention
Berman BM 1999 [27]	Annan översikt	Fibromyalgi	Olika metoder (CAM)
Brinker F 2004 [28]	Översikt		Örtmedicin kombineras med konventionell farmaka
Gagnier JJ 2004 [29]	Systematisk översikt RCT och CCT	12 studier inkluderades, 6 artros, 3 ländryggs- smärtor, 3 blandade smärttillstånd	Harpagoört (Harpagophytum procumbens)
Han A 2004 [30]	Cochraneöversikt 4 RCT inkluderande fram till dec 2003	Reumatoid artrit 206 patienter	I: Tai chi. K: Ej tai chi
Harris RE 2002 [31]	Översikt	Muskuloskeletala smärtor	Akupunktur, biofeedback, ultraljud, laser och massage
Little CV 2000 [32]	Cochraneöversikt 5 studier	Artros	Örtbehandling
Little CV 2000 [33]	Cochraneöversikt 11 studier	Reumatoid artrit	Örtbehandling, kosttillskott
Long L 2001 [34]	Översikt	Artros	Akupunktur, örtmediciner, homeopati, kosttillskott, vitaminer och mineraler
Verhagen AP 2004 [35]	Cochraneöversikt 6 RCT	Reumatoid artrit 355 patienter	

CAM = Complementary and Alternative Medicine; CCT = klinisk kontrollerad undersökning;
I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning;
ROM = Range of Movement

Utfallsmått	Resultat	Kommentarer
	Stöd för: 1. Mind/body, dvs biofeedback, hypnos, kognitiv beteendeterapi. 2. Akupunktur. 3. Manipulativa terapier	Empiriska data
Säkerhet, biverkningar, kostnader	Kombinationer av CAM och smärtstillande mediciner kan minska biverkningar	
	Harpagoörtextrakt >60 mg/dag har effekt jämförbar med rofecoxib vid långvariga ländryggssmärter	
ROM Funktion Styrka	I signifikant effekt på ROM, ankelböjning, benböjning. Ingen skillnad för funktion och styrka	Tai chi förvärrar inte sjukdomen. Ökar rörlighet men uppgift om effekt på smärta framkommer ej
	Tendenser att de kan vara verksamma	Metoderna har oftast inte undersökts ordentligt vetenskapligt vilket manar till ytterligare undersökningar
Funktion Analgetikaförbrukning Totalbedömning patient	Avokado-/sojabönsextrakt visade positiva effekter på funktion, analgetikaförbrukning och totalbedömning patient	Inte möjligt att dra slutsatser från de enstaka studierna, men två kunde läggas samman. Inga allvarliga biverkningar
Smärta, morgonstelhet, ledömhet	Möjlig effekt av gamma-linolensyra beträffande smärtintensitet, morgonstelhet, ledömhet	Svårt dra slutsatser; alla studier fann viss effekt
	Enstaka RCT visar effekt av vissa örter; capsaicin, kosttillskott som glukosamin och kondroitinprodukter, samt för vitaminer och mineraler	Inget vetenskapligt underlag för definitiva slutsatser
	Det vetenskapliga underlaget bedömdes som otillräckligt	De "positiva effekterna" kan inte bortses ifrån, men studierna har vetenskapliga brister som försvagar evidensstyrkan

Tabell 12.3 Hälsoekonomiska aspekter.

Författare År, referens Land	Design	Patientpopulation	Intervention
Stano M 2002 [37] USA	CMA (observations- studie)	2 872 patienter med ländryggssmärta	Kiropraktisk beh (1 950) jämfört med läkarbeh (922)
White AR 2000 [36] UK	Systematisk översikt, 35 studier	Varierande patient- grupper, som prövat CAM	CAM, dels enskilda metoder, dels metoder i kombination

beh = behandling; CAM = Complementary and Alternative Medicine; CMA = kostnads(minimerings)analys

Utfallsmått	Kostnader	Resultat	Kvalitet: Hälsoekonomisk Bevisvärde: Medicinskt/kliniskt
Aktuell smärta Funktionsinskränkning, handikapp	Direkta	Kiropraktik mindre kostnadseffektivt – högre kostnad, ingen skillnad i effekt	Acceptabel kvalitet Lågt bevisvärde
Remissfrekvens, Oswestry, besparingar, etc	Samhällskostnader, vårdkostnader, egenavgifter	Inga klara belägg för kostnadsbesparing, snarare extra kostnader	Ingående studier har genomgående lågt bevisvärde

Tabell 12.4 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Azad, 2000 [38]	Fibromyalgi	Ingen blindning. Ingen adekvat kontrollgrupp
Brockow T, 2001 [39]	Nack-/ryggsmärta	Placebo saknas. Handlar om både nack- och ryggbesvär. Ingen blindning
Brown CS, 2002 [40]	Bäckensmärter	Tveksam blindning. Stort bortfall
Buskila D, 2001 [41]	Fibromyalgi	Ingen blindning. Kort uppföljning
Chantre P, 2000 [42]	Knä-/höftartros	Ingen kontrollgrupp som fick placebobehandling
Colbert AP, 1999 [43]	Fibromyalgi	Pilotstudie
Collacott EA, 2000 [44]	Ländryggssmärta	Mycket litet antal försökspersoner
Denison B, 2004 [45]	Fibromyalgi	Små grupper, selekterat urval. Ingen blindning
Elkayam O, 1991 [46]	Reumatoid artrit, artros	Saknas kontroll för patienter med artros. Ej adekvat skala för frågeställning
Elkayam O, 2000 [47]	Psoriasisartrit	Litet material. Ingen blindning
Evcik D, 2002 [48]	Fibromyalgi	Litet material. Ingen placebogrupp
Fisher P, 1989 [49]	Fibromyalgi	Ej relevanta utfallsmått
Galantino ML, 2004 [50]	Ländryggssmärta	Liten grupp. Stort bortfall i kontrollgruppen
Garfinkel MS, 1994 [51]	Handartros	Liten grupp. Bortfall ej förklarad. Ingen uppföljning
Gay MC, 2002 [52]	Knä-/höftartros	Få försökspersoner, ej blindad. Försöksledareffekt kan misstänkas
Gmunder R, 2002 [53]	Ländryggssmärta	Ingen blindning. Ingen kontrollgrupp
Gordon A, 1998 [54]	Knäartros	Små grupper, ingen blindning. Ingen uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.4 fortsättning

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Guillemin F, 1994 [55]	Ländryggssmärta	Ingen acceptabel kontrollgrupp med personer på väntelista
Hinman MR, 2002 [56]	Knäsmärta	Oklara inklusionskriterier. Kort behandlingstid. Ingen uppföljning
Kristof O, 2000 [57]	Ländryggssmärta	Kortvarig effekt. Går ej att blinda lerbad
Lee MS, 2001 [58]	Långvarig smärta	Ej blindad. Ingen kontroll
McCaffrey R, 2003 [59]	Artros	Ingen blindning, Kort behandlingstid. Ingen uppföljning
Michalsen A, 2003 [60]	Knäartros	Enstaka behandling. Ingen blindning
Peck SD, 1998 [61]	Artros	Endast ett utfallsmått. Ingen uppföljning efter
Pelka RB, 2001 [62]	Huvudvärk	Ingen uppföljning. Placebo genomskådades
Randall C, 2000 [63]	Artros i tumbas	Få patienter
Schofield P, 1998 [64]	Långvarig smärta	Kort program. Ingen jämförelse mellan grupper
Schofield P, 2000 [65]	Långvarig smärta	Samma studie som Schofield 1998 [64]
Schofield P, 2000 [66]	Långvarig smärta	Samma studie som Schofield 1998 [64]
Schofield P, 2002 [67]	Långvarig smärta	Samma studie som Schofield 1998 [64]
Segal NA, 2001 [68]	Reumatoid artrit, ihållande knäsmärtor	Kort undersökningstid
Ström L, 2000 [69]	Huvudvärk	Vida inklusionskriterier, Stort bortfall, 57 stycken. Oklart om diagnos via Internet. Kort uppföljning
Sukenik S, 1990 [70]	Reumatoid artrit	Kontrollgruppen ej blindad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 12.4 fortsättning

Författare, år, referens	Smärttillstånd	Orsak till lågt bevisvärde
Sundblom DM, 1994 [71]	Långvarig smärta	Liten grupp. Ingen blindning. Oklart om placebokontroll Karismatisk helare
Thuile C, 2002 [72]	Whiplash, ländryggsmärta	Oklara inklusionskriterier. Ingen uppföljningstid, få smärtmått. Ingen placebo
Trock DH, 1993 [73]	Knäartros	Liten grupp
Trock DH, 1994 [74]	Knäartros, artros i halsryggraden	Kraftig placeboeffekt, signifikant förändring också inom placebogruppen
Vallbona C, 1997 [75]	Postpolio	Enstaka behandlingstillfälle, pilotstudie
Wigler I, 1995 [76]	Knäartros	Liten grupp. Placebo av vila

Referenser

1. Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1995;22:1315-20.
2. Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M. Use of spa therapy to improve the quality of life of chronic low back pain patients. *Med Care* 1998;36:1309-14.
3. Astin JA, Berman BM, Bausell B, Lee WL, Hochberg M, Forys KL. The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2003;30:2257-62.
4. Haanen HC, Hoenderdos HT, van Romunde LK, Hop WC, Mallee C, Terwiel JP, et al. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol* 1991;18:72-5.
5. Lorig KR, Laurent DD, Deyo RA, Marnell ME, Minor MA, Ritter PL. Can a Back Pain E-mail Discussion Group improve health status and lower health care costs?: A randomized study. *Arch Intern Med* 2002;162:792-6.
6. Bell IR, Lewis DA, 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, et al. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:577-82.
7. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1052-5.
8. Shipley M, Berry H, Broster G, Jenkins M, Clover A, Williams I. Controlled trial of homeopathic treatment of osteoarthritis. *Lancet* 1983;1:97-8.
9. Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-26; discussion 101.
10. Abbot NC, Harkness EF, Stevinson C, Marshall FP, Conn DA, Ernst E. Spiritual healing as a therapy for chronic pain: a randomized, clinical trial. *Pain* 2001;91:79-89.
11. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2531-8.
12. Biegert C, Wagner I, Ludtke R, Kotter I, Lohmuller C, Gunaydin I, et al. Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J Rheumatol* 2004;31:2121-30.
13. Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:9-12.
14. Chrubasik S, Kunzel O, Model A, Conrath C, Black A. Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1388-93.
15. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of

- osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine* 2003;10:3-7.
16. Rein E, Kharazmi A, Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis – a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine* 2004;11:383-91.
17. Schmid B, Ludtke R, Selbmann HK, Kotter I, Tschirdewahn B, Schaffner W, et al. Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *Phytother Res* 2001;15:344-50.
18. Warholm O, Skaar S, Hedman E, Molmen H, Eik L. The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa Canina* in patients with osteoarthritis: A double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial. *Current Therapeutic Research* 2003;64: 21-31.
19. Wigler I, Grotto I, Caspi D, Yaron M. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:783-9.
20. Alfano AP, Taylor AG, Foresman PA, Dunkl PR, McConnell GG, Conaway MR, et al. Static magnetic fields for treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2001;7: 53-64.
21. Harlow T, Greaves C, White A, Brown L, Hart A, Ernst E. Randomised controlled trial of magnetic bracelets for relieving pain in osteoarthritis of the hip and knee. *BMJ* 2004;329:1450-4.
22. Jacobson JI, Gorman R, Yamanashi WS, Saxena BB, Clayton L. Low-amplitude, extremely low frequency magnetic fields for the treatment of osteoarthritic knees: a double-blind clinical study. *Altern Ther Health Med* 2001;7:54-64, 66-9.
23. Pipitone N, Scott DL. Magnetic pulse treatment for knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2001;17:190-6.
24. Rigato M, Battisti E, Fortunato M, Giordano N. Comparison between the analgesic and therapeutic effects of a musically modulated electromagnetic field (TAMMEF) and those of a 100 Hz electromagnetic field: blind experiment on patients suffering from cervical spondylosis or shoulder peri-arthritis. *J Med Eng Technol* 2002;26:253-8.
25. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G, et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:736-46.
26. Wolsko PM, Eisenberg DM, Simon LS, Davis RB, Walleczek J, Mayo-Smith M, et al. Double-blind placebo-controlled trial of static magnets for the treatment of osteoarthritis of the knee: results of a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2004;10: 36-43.
27. Berman BM, Swyers JP. Complementary medicine treatments for fibromyalgia syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13:487-92.
28. Brinker F. Enhancing anti-inflammatory and analgesic drug effects while reducing risks with herbs and their derivatives. *Integrative Medicine* 2004;3:24-40.

29. Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2004;4:13.
30. Han A, Judd MG, Robinson VA, Taixiang W, Tugwell P, Wells G. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004849. DOI: 10.1002/14651858.CD004849.
31. Harris RE, Clauw DJ. The use of complementary medical therapies in the management of myofascial pain disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2002;6:370-4.
32. Little CV, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.
33. Little C, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002948. DOI: 10.1002/14651858.CD002948.
34. Long L. Complementary therapies for osteoarthritis. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2001;6:103-107.
35. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000518. DOI: 10.1002/14651858.CD000518.
36. White AR, Ernst E. Economic analysis of complementary medicine: a systematic review. *Complement Ther Med* 2000;8:111-8.
37. Stano M, Haas M, Goldberg B, Traub PM, Nyiendo J. Chiropractic and medical care costs of low back care: results from a practice-based observational study. *Am J Manag Care* 2002;8:802-9.
38. Azad KA, Alam MN, Haq SA, Nahar S, Chowdhury MA, Ali SM, et al. Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2000;26:41-7.
39. Brockow T, Dillner A, Franke A, Resch KL. Analgesic effectiveness of subcutaneous carbon-dioxide insufflations as an adjunct treatment in patients with non-specific neck or low back pain. *Complement Ther Med* 2001;9:68-76.
40. Brown CS, Ling FW, Wan JY, Pilla AA. Efficacy of static magnetic field therapy in chronic pelvic pain: a double-blind pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1581-1587.
41. Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Shneider E, Flusser D, et al. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int* 2001;20:105-8.
42. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000;7:177-83.
43. Colbert AP, Markov MS, Banerji M, Pilla AA. Magnetic mattress pad use in patients with fibromyalgia: a randomized double-blind pilot study. *J Back Musculoskeletal Rehab* 1999;13:19-31.
44. Collacott EA, Zimmerman JT, White DW, Rindone JP. Bipolar permanent magnets for the treatment of chronic low back pain: a pilot study. *Jama* 2000;283:1322-5.

45. Denison B. Touch the pain away: new research on therapeutic touch and persons with fibromyalgia syndrome. *Holist Nurs Pract* 2004;18:142-51.
46. Elkayam O, Wigler I, Tishler M, Rosenblum I, Caspi D, Segal R, et al. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1799-803.
47. Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, et al. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:77-82.
48. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002;22:56-9.
49. Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *BMJ* 1989;299:365-6.
50. Galantino ML, Bzdewka TM, Eissler-Russo JL, Holbrook ML, Mogck EP, Geigle P, et al. The impact of modified Hatha yoga on chronic low back pain: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2004;10:56-9.
51. Garfinkel MS, Schumacher HR, Jr, Husain A, Levy M, Reshetar RA. Evaluation of a yoga based regimen for treatment of osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 1994;21:2341-3.
52. Gay MC, Philippot P, Luminet O. Differential effectiveness of psychological interventions for reducing osteoarthritis pain: a comparison of Erikson [correction of Erickson] hypnosis and Jacobson relaxation. *Eur J Pain* 2002;6:1-16.
53. Gmunder R, Kissling R. Die wirkung von klassischer Homöopathie im Vergleich mit standardisierter Physiotherapie bei der Behandlung von kronischen Kreuzschmerzen. *Z Orthop* 2002;140:503-508.
54. Gordon A, Merenstein JH, D'Amico F, Hudgens D. The effects of therapeutic touch on patients with osteoarthritis of the knee. *J Fam Pract* 1998;47:271-7.
55. Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulange M. Short and long-term effect of spa therapy in chronic low back pain. *Br J Rheumatol* 1994;33:148-51.
56. Hinman MR, Ford J, Heyl H. Effects of static magnets on chronic knee pain and physical function: a double-blind study. *Altern Ther Health Med* 2002;8:50-5.
57. Kristof O, Gatzen M, Hellenbrecht D, Saller R. Analgesic efficacy of the serial application of a sulfurated mud bath at home. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7:233-6.
58. Lee MS, Yang KH, Huh HJ, Kim HW, Ryu H, Lee HS, et al. Qi therapy as an intervention to reduce chronic pain and to enhance mood in elderly subjects: a pilot study. *Am J Chin Med* 2001;29:237-45.
59. McCaffrey R, Freeman E. Effect of music on chronic osteoarthritis pain in older people. *J Adv Nurs* 2003;44:517-24.
60. Michalsen A, Klotz S, Ludtke R, Moebus S, Spahn G, Dobos GJ. Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;139:724-30.
61. Peck SD. The efficacy of therapeutic touch for improving functional ability in

- elders with degenerative arthritis. *Nurs Sci Q* 1998;11:123-32.
62. Pelka RB, Jaenicke C, Gruenwald J. Impulse magnetic-field therapy for migraine and other headaches: a double-blind, placebo-controlled study. *Adv Ther* 2001;18:101-9.
63. Randall C, Randall H, Dobbs E, Hutton C, Sanders H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med* 2000;93:305-9.
64. Schofield P, Davies B, Hutchinson R. Evaluating the use of Snoezelen and chronic pain: the findings of an investigation into its use (Part II). *Complement Ther Nurs Midwifery* 1998;4:137-43.
65. Schofield P. The effects of Snoezelen on chronic pain. *Nurs Stand* 2000;15:33-4.
66. Schofield P, Davis B. Sensory stimulation (snoezelen) versus relaxation: a potential strategy for the management of chronic pain. *Disabil Rehabil* 2000;22:675-82.
67. Schofield P. Evaluating Snoezelen for relaxation within chronic pain management. *Br J Nurs* 2002;11:812-21.
68. Segal NA, Toda Y, Huston J, Saeki Y, Shimizu M, Fuchs H, et al. Two configurations of static magnetic fields for treating rheumatoid arthritis of the knee: a double-blind clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1453-60.
69. Ström L, Pettersson R, Andersson G. A controlled trial of self-help treatment of recurrent headache conducted via the Internet. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:722-7.
70. Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J. Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the Dead Sea area. *Ann Rheum Dis* 1990;49:99-102.
71. Sundblom DM, Haikonen S, Niemi-Pynttari J, Tigerstedt I. Effect of spiritual healing on chronic idiopathic pain: a medical and psychological study. *Clin J Pain* 1994;10:296-302.
72. Thuile C, Walzl M. Evaluation of electromagnetic fields in the treatment of pain in patients with lumbar radiculopathy or the whiplash syndrome. *NeuroRehabilitation* 2002;17:63-7.
73. Trock DH, Bollet AJ, Dyer RH, Jr, Fielding LP, Miner WK, Markoll R. A double-blind trial of the clinical effects of pulsed electromagnetic fields in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20:456-60.
74. Trock DH, Bollet AJ, Markoll R. The effect of pulsed electromagnetic fields in the treatment of osteoarthritis of the knee and cervical spine. Report of randomized, double blind, placebo controlled trials. *J Rheumatol* 1994;21:1903-11.
75. Vallbona C, Hazlewood CF, Jurida G. Response of pain to static magnetic fields in postpolio patients: a double-blind pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1200-3.
76. Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M. Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1995;15:65-8.

13. **Behandling av långvarig smärta i ansikte och käkar**

Tabell 13.1 Systematiska översikter och metaanalyser.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Al-Ani MZ 2004 [1]	Systematisk översikt 12 RCT	Smärta och käkdysfunktion	I: Bettskena. K1: Aktiv kontroll (biofeedback, rörelseträning, akupunktur). K2: Ingen beh
Crider AB 1999 [2]	Systematisk översikt 10 kontrollerade studier	TMD	I: Elektromyografisk biofeedback. K1: Aktiv kontroll. K2: Ingen beh eller placebo
Ernst E 1999 [3]	Systematisk översikt 6 RCT	TMD 205 patienter	I: Akupunktur. K1: Bettskena. K3: Ingen beh
Forssell H 2004 [4]	Systematisk översikt 20 RCT	TMD (ej huvudvärk) 1 138 patienter	I1: Bettskena. I2: Bettslipning. K1: Aktiv kontroll (biofeedback, rörelseträning, akupunktur). K2: Ingen beh
Jedel E 2003 [5]	Systematisk översikt 7 kontrollerade studier	TMD	I1: Biofeedback. I2: Akupunktur. I3: TENS. K1: Ingen beh. K2: Annan beh
List T 2003 [6]	Systematisk översikt 11 RCT	TMD, atypisk ansikts- smärta, munsveda 368 patienter Ålder: ≥18 år	I: Farmakologisk beh. K: Placebo
Türp JC 2004 [7]	Systematisk översikt 9 RCT	TMD Nacksmärta	I: Bettskena. K1: Annan beh inklusive placebo. K2: Ingen beh

beh = behandling; I = Interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; TENS = transkutan elektrisk nervstimulering; TMD = käkfunktionsstörning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde: För den systematiska översikten Kommentarer: Om ingående primärstudier
Smärtreduktion käkleder Smärtreduktion käkmuskler Underkäkens rörlighet	I ej bättre än K1. I något bättre än K2	Medelhögt Ingående studier små, heterogena avseende utfallsmått och har kort uppföljning
Smärtreduktion Kliniska tecken på dysfunktion Totalbedömning	I bättre än K1, K2 för smärtreduktion och kliniska tecken	Medelhögt
Smärtintensitet Daglig aktivitet Totalbedömning	I bättre än K2, ingen skillnad mellan I och K1	Medelhögt Kort uppföljningstid, en studie 1 år. Inga rapporterade biverkningar
Smärtreduktion Totalbedömning	Motsägande resultat för I1. I2 ej bättre än K1, K2	Högt Ingående studier små, ofta ej blindade, heterogena avseende utfallsmått och kontrollbeh
Subjektiva symtom VAS	Ingen evidens för effekt för någon av de undersökta beh	Lågt Ingående studier av låg kvalitet. Heterogena, svårt att dra slutsatser
Smärtreduktion	Enstaka studier visar större effekt av I jämfört med K för TMD och ansiktssmärta. För munsveda I = K	Medelhögt Studierna för heterogena för att slutsatser ska kunna dras
Smärtreduktion	I bättre än K2, motsägande för K1	Medelhögt

Tabell 13.2 Odontologiska behandlingsmetoder.

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Schokker RP 1990 [8]	Oberoende uppföljare	Smärta med artrogent eller myogent ursprung, huvudvärk	55 patienter Kv/Män: 38/10 (efter bortfall) Medelålder: 44–45 år
Vallon D 1997 [9]	Parallell Ej blindad	Kraniomandibulära bevär inklusive huvudvärk	50 patienter Kv/Män: 44/6 <u>Medelålder</u> Kv: 28 år Män: 30 år (15–55 år)
Wassell RW 2004 [10]	Multicenter Parallell Ej blindad	TMD	78 patienter Kv/Män: 69/9 <u>Medelålder</u> I: 38 år K: 36 år

beh = behandling; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; TMD = käkfunktionsstörning; VAS = visuell analogskala

Intervention	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I1: Neurologisk beh (28). I2: Bettfysiologisk beh inklusive skena, laser, sjukgymnastik (27)	Huvudvärksfrekvens, intensitet, medicinering 6 v efter beh	Alla utfallsmått signifikant bättre i I2 jämfört med I1	Medelhögt Bortfall: 13%
I: Bettslipning + info (25). K: Info (25)	Verbal skala för förbättring: symtomfri, mycket bättre, något bättre, oförändrat, något sämre, sämre 2 år efter avslutad beh	Ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall: 4%. Många fick annan beh under uppföljningstiden
I: Bettskena i underkäken. K: Placeboskena. 3 mån	VAS	Båda grupper bättre jämfört med start, ingen skillnad mellan grupper	Medelhögt Bortfall: 8%

Tabell 13.3 Farmakologiska behandlingsmetoder.

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Forssell H 2004 [11]	Dubbelblind Crossover	Atypisk ansiktssmärta	30 patienter Kv/Män: 12/6 (efter bortfall) Medelålder: 52 år (38–66)
Gremeau- Richard C 2004 [12]	Dubbelblind	Munsveda	48 patienter Kv/Män: 44/4 Medelålder: 65 år
von Lindern JJ 2003 [13]	Enkelblind	Långvarig ansiktssmärta	90 patienter Kv/Män: IU Ålder: IU
List T 2001 [14]	Dubbelblind	Artros och värk i käkled	60 patienter Kv/Män: 50/10 (före bortfall) Medelålder: 49 år (18–78)
Lobo SL 2004 [15]	Dubbelblind	TMD	52 patienter Kv/Män: 47/5 Ålder: 18–60 år
Maina G 2002 [16]	Enkelblind	Munsveda	76 patienter Kv/Män: 60/16 <u>Medelålder</u> I1: 64 år I2: 63 år I3: 63 år
McMillan AS 1997 [17]	Dubbelblind Crossover	TMD Muskulärt ursprung	30 patienter Kv/Män: 30/0 Ålder: 23–53 år

Intervention	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I: Venlafaxin ≤ 75 mg. K: Placebo	Smärtintensitet Smärtlindring	Ingen skillnad mellan grupperna för intensitet. I bättre än K för lindring	Medelhögt Bortfall: 33%. Biverkningar: IU
I: Klonazepam 1 mg x 3. K: Placebo x 3. Sugtabletter i 14 dagar	Smärtpoäng efter beh	I signifikant reduktion jämfört med K	Medelhögt Bortfall: 7%. Intention-to-treat
I: Botulinumtoxin-injektion (60). K: Placebo (30)	VAS 4 veckor efter beh	I signifikant bättre än K. 41 patienter hade effekt. 1–3 månader	Medelhögt Biverkningar: 1 patient fick svårt att svälja + påverkan på mimisk muskulatur
I1: Morfin-injektion i käkled, 1 mg/ml. I2: Morfin-injektion i käkled 0,1 mg/ml. K: Koksalt-lösning	VAS efter 7 dagar	Motsägande. Ingen dos-responseeffekt	Medelhögt Bortfall: 12%. Biverkningar: Huvudvärk, yrsel, ostadighet, trötthet
I: Theraflex-kräm x 2. K: Placebo-kräm. 15 dagar	Smärta efter beh och 5 dagar senare	I signifikant bättre än K	Medelhögt Biverkningar: Irritation och brännande känsla på huden, 2 i I, 2 i K
I1: Amisulprid 50 mg/dag (27). I2: Paroxetin 20 mg/dag (26). I3: Sertralin 50 mg/dag (23). Beh 8 v	VAS vid beh slut	VAS förbättrades ca 40 mm från start (ca 70 mm) i alla grupper. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall: 10%. Biverkningar: T ex illamående, sedering, sömnlöshet 17 episoder totalt
I: Procin 0,5 ml + dry needling triggerpunkter. K: Placebo-injektion + placebo-dry needling	VAS 24 timmar efter beh	I och K bättre efter beh jämfört med start. Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt Biverkningar: Hyperalgesi i musculus masseter

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 13.3 fortsättning

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Montonen M 2001 [18]	Dubbelblind	Osteomyelit	10 patienter Kv/Män: 8/2 Medelålder (31–77 år): I: 43 år K: 56 år
Petruzzi M 2004 [19]	Dubbelblind	Munsveda	50 patienter Kv/Män: 36/14 Medelålder I: 56 år K: 57 år
Sardella A 1999 [20]	Dubbelblind	Munsveda	30 patienter Kv/Män: 26/4 Medelålder: 69 år (54–85)
Ta LE 2004 [21]	Dubbelblind	Smärta i käkled	78 patienter Kv/Män: 46/22 (efter bortfall) Medelålder: 34 år (20–52)
Voog O 2000 [22]	Dubbelblind	Reumatoid artrit eller psoriasisartrit i käkleder	16 patienter Kv/Män: 12/4 Medelålder: 42 år (21–68)
Winocur E 2000 [23]	Dubbelblind	Lokaliserad unilateral käkledssmärta	30 patienter Kv/Män: 24/6 <u>Medelålder</u> I: 36 år K: 38 år

beh = behandling; I = interventionsgrupp; IU = ingen uppgift; K = kontrollgrupp; VAS = visuell analogskala

Intervention	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I: Intravenös infusion av 300 mg (1 pat) eller 900 mg bifosfonat i 500 ml koksalt-lösning under 3 tim (6). K: Intravenös infusion av 300 mg (2 pat) eller 900 mg placebo enligt ovan (4)	VAS 1 v, 1, 3, 6 och 12 mån efter beh	6 mån signifikant lägre VAS I (0,75 mm) jämfört med K (29 mm). Andra tidpunkter ingen signifikant skillnad	Medelhögt Bortfall: 0. Biverkningar: 0. Färre exacerbationer och mindre smärtlindrande läkemedel i I jämfört med K (ej signifikant)
I: Systemiskt capsaicin, kapslar 0,25%. K: Placebo	VAS efter beh	I bättre än K	Högt Bortfall: 0. Biverkningar: Smärta från mage, 8 i I, 0 i K. 100% följsamhet
I: Benzydamin hydroklorin-sköljning 0,15% x 3, 1 min i 4 v (10). K1: Placebosköljning (10). K2: Ingen beh (10)	VAS vid avslutad beh (4 veckor)	Ingen skillnad i VAS före och efter beh. Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall: 0. Biverkningar: 0
I1: Celecoxib 100 mg x 2. I2: Naproxen 500 mg x 2. K: Placebo. 6 veckor	VAS Livskvalitet (SF-36)	I2 signifikant bättre effekt på VAS jämfört med I1 och K. Ingen skillnad för livskvalitet	Högt Små grupper. Bortfall: 13%. Biverkningar: Lätta- måttliga, 36 individer. Huvudvärk, gastro- intestinala vanligast i I
I: 5Htrec-antagonist, granisetron 1 mg/ml (8). K: NaCl 9 mg/ml (8) 1 injektion, IU om mängd injicerad volym	VAS vid vila och vid max gapning, 10 och 20 min efter injektion	Motsägande. I signifikant bättre effekt på VAS jämfört med K vid vila 10 min, båda grupper bättre VAS efter 20 min	Medelhögt Litet material. Osäker klinisk relevans. Biverkningar: IU
I: Capsaicin-kräm 0,025% gnuggas in under 20 sek 4 ggr/dag i 4 v (17). K: Placebo-kräm som ovan (13)	Smärtlindringsskala vid avslutad beh	Båda grupperna förbättrades signifikant. Ingen skillnad mellan grupperna	Högt Bortfall: 7% i I pga biverkningar; (brännande, stickande 15 av 17 i I). Placeboeffekt diskuteras. Få patienter

Tabell 13.4 Beteendevetenskapliga behandlingsmetoder.

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Bergdahl J 1995 [24]	Parallell Ej blindad	Munsveda	30 patienter Kv/Män: 24/6 <u>Medelålder</u> Kv: 56 år (40–69) Män: 46 år (38–57)
Carlson CR 2001 [25]	Parallell Blindad	TMD	44 patienter Kv/Män: 34/10 Medelålder: 35 år
Dworkin SF 1994 [26]	Parallell Blindad	TMD	185 patienter Medelålder: 37 år (SD 10,3)
Gardea MA 2001 [27]	Ej blindad	TMD	108 patienter (77–85% kv) Medelålder: 35, 37 år i grupperna (18–65)
Herman CR 2002 [28]	Dubbelblind	TMD	41 patienter Kv/Män: 33/8 <u>Medelålder</u> I1: 27 år I2: 30 år K: 24 år
Michelotti A 2004 [29]	Blockrandomiserad Parallell	TMD	70 patienter Kv/Män: 62/8 <u>Medelålder</u> I1: 32 år I2: 28 år

beh = behandling; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
 MPI = Multidimensional Pain Inventory; SD = standarddeviation;
 TMD = käkfunktionsstörning; VAS = visuell analogskala

Intervention	Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
I1: Kognitiv terapi. I2: Motiverande samtal	Smärtintensitet	I1 signifikant bättre än I2 ($p < 0,001$)	Medelhögt Få patienter
I1: Kognitiv terapi. I2: Konventionell beteendefysiologisk beh	VAS MPI	I1 signifikant bättre än I2 ($p < 0,05$)	Medelhögt Även akuta smärtor ingick i studien. VAS ej utvärderad 6 mån
I1: Konventionell beh. I2: Konventionell beh + kognitiv terapi	Smärtintensitet Daglig aktivitet SCL-90	Smärtintensitet, ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt Även akuta smärtor ingick i studien
I1: Biofeedback 12 ggr (27). I2: Kognitiv-beteendepåverkande beh 12 ggr (24). I3: Biofeedback + kognitiv-beteendepåverkande beh (29). K: Ingen beh (28)	Smärtintensitet, skala 1–100, 1 år efter beh	Smärta signifikant bättre i I1 och I3 jämfört med K ($p < 0,05$)	Medelhögt Bortfall: 6 (6%)
I1: Utbildning, hemträningsprogram, klonazepam. I2: Utbildning, hemträningsprogram, cyclobenzaprine. K: Utbildning, hemträningsprogram, placebo	VAS Pittsburg sömnkvalitetsindex	Alla grupperna var signifikant förbättrade vid uppföljningen. I2 bättre än I1 och K ($p < 0,05$)	Medelhögt Få individer i varje grupp. Tendens till skillnad mellan grupperna vid start. Ingen skillnad i frekvensrapportering av biverkningar mellan grupperna
I1: Patientutbildning. I2: Patientutbildning + hemträningsprogram	VAS efter beh	Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall: 30% (analyserat)

Tabell 13.5 Fysikaliska behandlingsmetoder.

Författare År, referens	Studiedesign	Diagnos	Patientpopulation
Al-Badawi EA 2004 [30]	Dubbelblind	Käkledssmärta	40 patienter Ålder: 22–55 år
De Laat A 2003 [31]	Parallell	Myofacial smärta	26 patienter Kv/Män: 22/4 Ålder: 16–66 år
Kulekcioglu S 2003 [32]	Dubbelblind	TMD	35 patienter Kv/Män: 28/7 Medelålder: 37 år (20–59)
Michelotti A 2000 [33]	Blindad undersökning	TMD	40 patienter Kv/Män: 33/7 Medelålder: 28 år (15–66)
Peroz I 2004 [34]	Multicenter Dubbelblind	TMD	78 patienter Kv/Män: 65/13 Medelålder: 44 år (18–84)
Wright EF 2000 [35]	Blindad	TMD av muskulärt ursprung	60 patienter Kv/Män: 51/9 <u>Medelålder</u> I: 33 år K: 31 år (18–60 år)

beh = behandling; I = interventionsgrupp; IU = ingen uppgift; K = kontrollgrupp;
MFIQ = Mandibular Function Impairment Questionnaire;
PRFE = Pulsed Radio Frequency Energy (icke-invasiv radiofrekvensbehandling för lokal applikation);
TMD = käkfunktionsstörning; VAS = visuell analogskala

Intervention	Utfallsmått	Resultat Kommentarer	Bevisvärde
I: PRFE. K: Placebo. 6 ggr under 2 v	Numerisk skala (1–10) för smärta. Sista registreringen 2 v efter beh	Båda grupperna förbättrade jämfört med start. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Medelhögt Inga biverkningar
I1: Rörelsebeh 4 v. I2: Rörelsebeh 6 v	VAS, MFIQ efter avslutad beh	Båda grupperna förbättrade jämfört med start. Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall: 15%. Osäker klinisk relevans
I: Lågfrekvent laser 15 ggr. K: Placebo	VAS direkt efter beh samt 1 mån senare	VAS förbättrad i båda grupperna jämfört med start. Ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt
I: Information, råd och lokal egenbeh med massage, rörelseträning och värme (20). K: Endast information och råd (20)	Kombinerat subjektivt och objektivi utfall baserat på VAS 3 mån efter behstart	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Medelhögt Bortfall: 8 (20%). Blindning och följsamhet ej angivet
I: Pulserande elektromagnetfält. K: Placebo. Beh 1 tim i 9 dagar	VAS Påverkan på dagligt liv. Efter beh, efter 6 v, efter 4 mån	Båda grupper förbättrade mot start vid uppföljning, ingen skillnad mellan grupperna	Medelhögt
I: Hållningsträning hos sjukgymnast 2 x 0,5 tim (30). K: Ingen beh (30)	VAS (TMD-symtom) VAS (nacksymtom) Upplevd förbättring % "Willingness to pay" 4 v efter påbörjad beh	I signifikant reduktion av TMD, nacksymtom, upplevd förbättring och max gapning utan smärta. 77% ville betala 100 USD för uppnådd förbättring	Högt Bortfall: 1. Följsamhet mätt, ej relaterat till effekt. Biverkningar: IU

Tabell 13.6 Studier med lågt bevisvärde för frågeställningen.

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Abraham J, 1992 [36]	Ingen definition av diagnos
Bertolucci LE, 1995 [37]	Få patienter. Bristande beskrivning av material och metod
Carlson CR, 2001 [25]	45% bortfall
Conti PC, 1997 [38]	Få patienter
Fayed MM, 2004 [39]	Oklara utfallsmått
Femiano F, 2002 [40]	Bristande beskrivning av material och metod
Gale EN, 1984 [41]	Få patienter
Goddard G, 2002 [42]	Få patienter
Grace EG, 2002 [43]	24% bortfall. Kvasirandomisering. IU om smärtduration
Gray RJ, 1994 [44]	Ingen definition av diagnos, inklusionskriterier. Ingen statistik
Hepguler S, 2002 [45]	Litet material. Inga data för gruppjämförelser
Komiyama O, 1999 [46]	Få patienter
Magnusson T, 1999 [47]	Inga statistiska beräkningar
Magnusson T, 2004 [48]	Inga statistiska beräkningar
Mäder R, 1988 [49]	Bristande beskrivningar av patienterna
Nguyen P, 2001 [50]	24% bortfall. Annan behandling under försöket
Raigrodski AJ, 2001 [51]	Pilotstudie
Rizzatti-Barbosa CM, 2003 [52]	Få patienter
Rizzatti-Barbosa CM, 2003 [53]	För kort behandlingstid (7 dagar)
Schiffman EL, 1996 [54]	Få patienter
Shin SM, 1997 [55]	Få patienter. Ingen uppgift om smärtduration
Scrivani SJ, 1999 [56]	Oklar diagnos. Wash-outperioden kort. Ingen redovisning av resultatdata
Stam HJ, 1984 [57]	33% bortfall. Oklart om smärta är inklusionskriterium

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 13.6 fortsättning

Författare, år, referens	Orsak till lågt bevisvärde
Turk DC, 1996 [58]	Ingen äkta kontroll
Vallon D, 1995 [59]	48% bortfall

Referenser

1. Al-Ani MZ, Davies SJ, Gray RJM, Sloan P, Glennly AM. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002778. DOI: 10.1002/14651858.CD002778.pub2.
2. Crider AB, Glaros AG. A meta-analysis of EMG biofeedback treatment of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1999;13:29-37.
3. Ernst E, White AR. Acupuncture as a treatment for temporomandibular joint dysfunction: a systematic review of randomized trials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:269-72.
4. Forssell H, Kalso E. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? *J Orofac Pain* 2004;18:9-22; discussion 23-32.
5. Jedel E, Carlsson J. Biofeedback, acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Physical Therapy Reviews* 2003;8:217-223.
6. List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain* 2003;17:301-10.
7. Türp JC, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. *Clin Oral Investig* 2004;8:179-95.
8. Schokker RP, Hansson TL, Ansink BJ. The result of treatment of the masticatory system of chronic headache patients. *J Craniomandib Disord* 1990;4:126-30.
9. Vallon D, Nilner M. A longitudinal follow-up of the effect of occlusal adjustment in patients with craniomandibular disorders. *Swed Dent J* 1997;21:85-91.
10. Wassell RW, Adams N, Kelly PJ. Treatment of temporomandibular disorders by stabilising splints in general dental practice: results after initial treatment. *Br Dent J* 2004;197:35-41; discussion 31; quiz 50-1.
11. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain* 2004;18:131-7.
12. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;108:51-7.
13. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:774-8.
14. List T, Tegelberg Å, Haraldson T, Isacson G. Intra-articular morphine as analgesic in temporomandibular joint arthralgia/osteoarthritis. *Pain* 2001;94:275-82.
15. Lobo SL, Mehta N, Forgione AG, Melis M, Al-Badawi E, Ceneviz C, et al. Use of Theraflex-TMJ topical cream for the treatment of temporomandibular joint

and muscle pain. *Cranio* 2004;22:137-44.

16. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:38-43.

17. McMillan AS, Nolan A, Kelly PJ. The efficacy of dry needling and procaine in the treatment of myofascial pain in the jaw muscles. *J Orofac Pain* 1997;11:307-14.

18. Montonen M, Kalso E, Pylkkänen L, Lindström BM, Lindqvist C. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:313-7.

19. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004;33:111-4.

20. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzylamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:683-6.

21. Ta LE, Dionne RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain* 2004;111:13-21.

22. Voog O, Alstergren P, Leibur E, Kallikorm R, Kopp S. Immediate effects of the serotonin antagonist granisetron on temporomandibular joint pain in patients with systemic inflammatory disorders. *Life Sci* 2000;68:591-602.

23. Winocur E, Gavish A, Halachmi M, Eli I, Gazit E. Topical application of capsaicin for the treatment of localized pain in the temporomandibular joint area. *J Orofac Pain* 2000;14:31-6.

24. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med* 1995;24:213-5.

25. Carlson CR, Bertrand PM, Ehrlich AD, Maxwell AW, Burton RG. Physical self-regulation training for the management of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2001;15:47-55.

26. Dworkin SF, Turner JA, Wilson L, Massoth D, Whitney C, Huggins KH, et al. Brief group cognitive-behavioral intervention for temporomandibular disorders. *Pain* 1994;59:175-87.

27. Gardea MA, Gatchel RJ, Mishra KD. Long-term efficacy of biobehavioral treatment of temporomandibular disorders. *J Behav Med* 2001;24:341-59.

28. Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. *J Orofac Pain* 2002;16:64-70.

29. Michelotti A, Steenks MH, Farella M, Parisini F, Cimino R, Martina R. The additional value of a home physical therapy regimen versus patient education only for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles: short-term results of a randomized clinical trial. *J Orofac Pain* 2004;18:114-25.

30. Al-Badawi EA, Mehta N, Forgione AG, Lobo SL, Zawawi KH. Efficacy of pulsed radio frequency energy therapy in temporomandibular joint pain and dysfunction. *Cranio* 2004;22:10-20.
31. De Laat A, Stappaerts K, Papy S. Counseling and physical therapy as treatment for myofascial pain of the masticatory system. *J Orofac Pain* 2003;17:42-9.
32. Kulekcioglu S, Sivrioglu K, Ozcan O, Parlak M. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorder. *Scand J Rheumatol* 2003;32:114-8.
33. Michelotti A, Parisini F, Farella M, Cimino R, Martina R. [Muscular physiotherapy in patients with temporomandibular disorders. Controlled clinical trial]. *Minerva Stomatol* 2000;49:541-8.
34. Peroz I, Chun YH, Karageorgi G, Schwerin C, Bernhardt O, Roulet JF, et al. A multicenter clinical trial on the use of pulsed electromagnetic fields in the treatment of temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 2004;91:180-7.
35. Wright EF, Domenech MA, Fischer JR, Jr. Usefulness of posture training for patients with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc* 2000;131:202-10.
36. Abraham J, Pierce C, Rinchuse D, Zullo T. Assessment of buccal separators in the relief of bruxist activity associated with myofascial pain-dysfunction. *Angle Orthod* 1992;62:177-84.
37. Bertolucci LE, Grey T. Clinical analysis of mid-laser versus placebo treatment of arthralgic TMJ degenerative joints. *Cranio* 1995;13:26-9.
38. Conti PC. Low level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders (TMD): a double-blind pilot study. *Cranio* 1997;15:144-9.
39. Fayed MM, El-Mangoury NH, El-Bokle DN, Belal AI. Occlusal splint therapy and magnetic resonance imaging. *World J Orthod* 2004;5:133-40.
40. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha- lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002;31:267-9.
41. Gale EN, Funch DP. Factors associated with successful outcome from behavioral therapy for chronic temporomandibular joint (TMJ) pain. *J Psychosom Res* 1984;28:441-8.
42. Goddard G, Karibe H, McNeill C, Villafuerte E. Acupuncture and sham acupuncture reduce muscle pain in myofascial pain patients. *J Orofac Pain* 2002;16:71-6.
43. Grace EG, Sarlani E, Read B. The use of an oral exercise device in the treatment of muscular TMD. *Cranio* 2002;20:204-8.
44. Gray RJ, Quayle AA, Hall CA, Schofield MA. Physiotherapy in the treatment of temporomandibular joint disorders: a comparative study of four treatment methods. *Br Dent J* 1994;176:257-61.
45. Hepguler S, Akkoc YS, Pehlivan M, Ozturk C, Celebi G, Saracoglu A, et al. The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil* 2002;29:80-6.
46. Komiyama O, Kawara M, Arai M, Asano T, Kobayashi K. Posture correction

- as part of behavioural therapy in treatment of myofascial pain with limited opening. *J Oral Rehabil* 1999;26:428-35.
47. Magnusson T, Syren M. Therapeutic jaw exercises and interocclusal appliance therapy. A comparison between two common treatments of temporomandibular disorders. *Swed Dent J* 1999;23:27-37.
48. Magnusson T, Adiels AM, Nilsson HL, Helkimo M. Treatment effect on signs and symptoms of temporomandibular disorders – comparison between stabilisation splint and a new type of splint (NTI). A pilot study. *Swed Dent J* 2004;28:11-20.
49. Mäder R, Deutsch H, Siebert GK, Gerbershagen HU, Gruhn E, Behl M, et al. Vitamin status of inpatients with chronic cephalgia and dysfunction pain syndrome and effects of a vitamin supplementation. *Int J Vitam Nutr Res* 1988;58:436-41.
50. Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas T. A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio* 2001;19:130-9.
51. Raigrodski AJ, Mohamed SE, Gardiner DM. The effect of amitriptyline on pain intensity and perception of stress in bruxers. *J Prosthodont* 2001;10:73-7.
52. Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MT, de Andrade ED, Ambrosano GM, de Barbosa JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio* 2003;21:221-5.
53. Rizzatti-Barbosa CM, Martinelli DA, Ambrosano GM, de Albergaria-Barbosa JR. Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine citrate and occlusal splint association in TMD pain. *Cranio* 2003; 21:116-20.
54. Schiffman EL, Braun BL, Lindgren BR. Temporomandibular joint iontophoresis: a double-blind randomized clinical trial. *J Orofac Pain* 1996;10:157-65.
55. Shin SM, Choi JK. Effect of indomethacin phonophoresis on the relief of temporomandibular joint pain. *Cranio* 1997;15: 345-8.
56. Scrivani SJ, Chaudry A, Maciewicz RJ, Keith DA. Chronic neurogenic facial pain: lack of response to intravenous phen-tolamine. *J Orofac Pain* 1999;13: 89-96.
57. Stam HJ, McGrath PA, Brooke RI. The effects of a cognitive-behavioral treatment program on temporomandibular pain and dysfunction syndrome. *Psychosom Med* 1984;46:534-45.
58. Turk DC, Rudy TE, Kubinski JA, Zaki HS, Greco CM. Dysfunctional patients with temporomandibular disorders: evaluating the efficacy of a tailored treatment protocol. *J Consult Clin Psychol* 1996;64: 139-46.
59. Vallon D, Ekberg E, Nilner M, Kopp S. Occlusal adjustment in patients with craniomandibular disorders including headaches. A 3- and 6-month follow-up. *Acta Odontol Scand* 1995;53:55-9.

14. Långvarig smärta hos barn

Tabell 14.1 Systematiska översikter.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation
Hermann C 2000 [1]	Systematisk översikt (5 relevanta studier varav 2 RCT)	Spänningshuvudvärk och blandad huvudvärk
Eccleston C 2002, 2003 [2,3]	Systematiska översikter av RCT	Långvarig smärta hos barn 7–18 år (framför allt spänningshuvudvärk)
Huertas-Ceballos A 2002 [4]	Cochraneöversikt	Barn 3–15 år med navelkolik
Janicke DM 1999 [5]	Översikt (9 studier)	Barn med navelkolik

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; NNT = Number Needed to Treat;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning

Intervention	Resultat
Elektromyografi–biofeedback vs progressiv muskelavslappning, väntelista och placebo	Studierna är för heterogena för att dra slutsatser
Psykologiska behandlingsmetoder	Psykologiska behandlingsmetoder är effektiva mot långvarig smärta hos barn (NNT 2,32)
Fibertillskott respektive laktosfri kost vs placebo	Ingen effekt av dietbehandling vid navelkolik
I1: Fibertillskott. I2: Operantprocedurer. I3: Kognitiv beteendeterapi	I2 uppfyllde inte den lägsta kategorin (lovande åtgärd), I1 uppfyllde kriterier för lovande behandling för barn med svårbehandlad förstoppning, I3 uppfyllde kriterier för troligen effektiv åtgärd

Tabell 14.2 Psykologisk behandling.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Ball TM 2003 [6]	Fallserie	Navelkolik 10 patienter	Visualisering + avslappning
Broome ME 2001 [7]	RCT	Sicklecell-anemi 54 patienter Flickor/Pojkar: 53/44 Ålder: 6–18 år	I1: Avslappning. I2: Konstterapi. I3: Uppmärksamhetskontroll
Eccleston C 2003 [8]	Fallserie	Långvarig smärta 57 patienter Flickor/Pojkar: 41/16 Ålder: 11–17 år	3 veckors kognitiv beteendeterapi
Gil KM 2001 [9]	RCT	Sicklecell-anemi 46 patienter Flickor/Pojkar: 24/22	I: Kort träning i coping-förmåga. K: Standardbehandling
Humphreys PA 2000 [10]	RCT	Navelkolik 64 patienter Flickor/Pojkar: 38/24 Ålder: 4–18 år	I1: Fibertillskott. I2: Fibertillskott + biofeedback. I3: Fibertillskott + biofeedback + KBI. I4: Fibertillskott + biofeedback + KBI + föräldrasupport

CDI = Children's Depression Inventory; CSI = Coping Strategies Questionnaire;
 FDI = Functional Disability Invention; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;
 KBI = kognitiva och beteendepåverkande åtgärder; MSPQ = Modified Somatic Perception Questionnaire;
 PCQ = Pain Coping Questionnaire; RCMAS = Revised Children's Manifest Anxiety Scale;
 RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; SCAS = Spence Children's Scale; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärtintensitet	Sänkning av smärtintensitet med 67%	Lågt Ingen kontroll, litet material
Copingstrategi-mått, klinikbesök m m	Bättre effekt av avslappning	Medelhögt
VAS (smärta), SCAS, PCQ, FDI, MSPQ, CDI, fysisk funktion, skolnärvaro	Signifikant positiva effekter 3 mån uppföljning	Medelhögt Fallserie men välgjorda mätningar och väl uppföljda, stort material
Smärtdagbok, gradering av smärta vid experimentellt framkallat tryck, CSQ, CDI, RCMAS, strukturerad intervju om smärta	Inga signifikant positiva effekter	Medelhögt
Smärta, observation av föräldrarna, medicinförbrukning, besök i sjukvården, skolnärvaro	Alla grupper blev bättre. Biofeedback och KBI förbättrade ytterligare resultaten	Medelhögt Kontrollgrupp utan behandling vore önskvärt

Tabell 14.3 Läkemedel.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Ashorn M 2004 [11]	RCT Dubbelblind	Navelkolik 20 patienter	I: Amoxicillin + klaritromycin. K: Placebo
Hershey AD 2000 [12]	Fallserie	Mest migrän, men även spänningshuvudvärk 192 patienter Flickor/Pojkar: 122/70 Medelålder: 11,7 år	Amitriptylin
Rusy LM 2001 [13]	Fallserie	Fantomsmärta 7 patienter	Gabapentin
See MC 2001 [14]	RCT Dubbelblind Crossover	Magsmärtor 25 patienter Ålder: 5–18 år	I: Famotidin 0,5 mg/kg. K: Placebo
Symon DN 1995 [15]	RCT Dubbelblind	Bukmigrän 16 patienter Ålder: 5–13 år	I: Pizotifen. K: Placebo
Worawattanakul M 1999 [16]	Fallserie	Bukmigrän 53 (38) patienter Flickor/Pojkar: 14/24 Ålder: 3–15 år	I1: Propranolol. I2: Cyproheptadin

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Symtomindex	Ingen förändring symtomindex	Högt För att navelkolik inte ska behandling med antibiotika
Attackfrekvens, duration, VAS	Signifikant reduktion av de flesta mått	Lågt Ingen kontroll
Förekomst av fantom- smärta	6 av 7 bra	Lågt Få patienter ingen kontrollgrupp
Grad av magsmärta, totalbedömning	Totalbedömning signifikant bättre för I. Grad av magsmärta ej signifikant förbättring	Medelhögt
Barn och föräldrars preferens, antal attacker och svårighetsgrad	11/14 föredrog pizotifen, färre attacker	Medelhögt Få patienter, bortfall 2
Effekt retrospektivt bedömd: utmärkt, hyfsad eller dålig	Propanolol: 75% utmärkt. Cyproheptadin: 33% utmärkt	Lågt Retrospektiv fallserie

Tabell 14.4 Sympatikusblockad, epiduralblockad.

Författare År, referens	Design	Patientpopulation	Intervention
Olsson GL 1990 [17]	Fallserie	Komplext regionalt smärtsyndrom 55 patienter Flickor/Pojkar: 50/5 Medelålder: 12,1 år (8–16)	Intravenös regional sympatikusblockad med guanetidin
Wilder RT 1992 [18]	Fallserie	Komplext regionalt smärt- syndrom 72 patienter	Paravertebralt, epiduralt
Yaster M 1994 [19]	Retrospektiv fallserie	Barn med sicklecell-kris där läkemedel inte gav smärtlindring	Epidural analgesi med lokanestestika

VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Subjektiv bedömning	60% besvärsfria	Lågt
Subjektiv bedömning		Lågt
VAS, syremättad i blod, plasmalidokain	God smärtlindrande effekt	Lågt Litet material och ingen kontrollgrupp

Tabell 14.5 Fysioterapi, sjukgymnastik.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Baxter MP 1988 [20]	RCT	Växtvärk 36 patienter Flickor/Pojkar: 16/20 Ålder: 5–14 år	I: Stretching. K: Lugnande besked
Field T 1997 [21]	RCT	Juvenil artrit 20 patienter Flickor/Pojkar: 14/6 Ålder: 5–15 år	I: Massage. K: Avslappning
Lee BH 2002 [22]	RCT	Komplext regionalt smärtsyndrom	I1: Kognitiv beteendeterapi + tricykliska antidepressiva + fysisk aktivitet 1 ggr/v. I2: Kognitiv beteendeterapi + tricykliska antidepressiva + fysisk aktivitet 3 ggr/v
Sherry DD 1999 [23]	Fallserie	Komplext regionalt smärt- syndrom 103 patienter Flickor/Pojkar: 16/87 Ålder: 13 år (7,7–21,2)	Fysisk aktivitet, bassängträning

I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp; PPQ = Varni/Thompson Pediatric Pain Questionnaire;
RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; STAI = The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory;
VAS = visuell analogskala

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Smärtfrekvens och smärtintensitet per månad	Snabbare nergång av antal episoder i I	Medelhögt
PPQ, STAI (föräldrar), kortisolnivå	I bättre än K	Högt Förefaller välgjord studie med klara skillnader i effekt
VAS (smärta), gångtest, Child Health Questionnaire, Child Depression Inventory, Revised Children's Manifest Anxiety Scale	God effekt i båda grupper. Ingen skillnad mellan grupperna	Lågt
VAS, självrapporterad inskränkning i fysisk funktion	Fullständig smärtfrihet och full funktion	Lågt Ingen kontrollgrupp men stor serie

Tabell 14.6 Akupunktur, transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) och övrig behandling.

Författare År, referens	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention
Anbar RD 2001 [24]	Fallserie	Navelkolik 5 patienter	En session med instruktion till självhypnos
Kesler RW 1988 [25]	Fallserie	Komplex regionalt smärtsyndrom 10 patienter	TENS
Wahlund K 2003 [26]	RCT	Käkfunktionsstörning (TMD) 122 patienter Flickor/Pojkar: 93/29 Ålder: 12–18 år	I1: Information. I2: Information + avslappning. I3: Information + bettskena
Wang WC 1988 [27]	RCT Crossover Dubbelblind	Sicklecell-kris	TENS
Zeltzer LK 2002 [28]	Fallserie	Blandad långvarig smärta 31 patienter Flickor/Pojkar: 19/12 Ålder: 6–18 år	Akupunktur + hypnos, 6 sessioner

CDI = Children's Depression Inventory; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp;

PPQ = Varni/Thompson Pediatric Pain Questionnaire;

RCT = randomiserad kontrollerad undersökning; STAIC = State-Trait Anxiety Inventory for Children

Utfallsmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Intensitet/frekvens buksmärta	4 av 5 starkt förbättrade	Lågt Liten fallserie utan kontroller
Smärta och funktions- påverkan i det autonoma nervsystemet (t ex svullnad, färgförändring, sänkt temperatur och/ eller stegrad svettning)	7/10 fullständigt symtomfria efter 2 mån	Lågt Spontanförlopp eller placebo?
VAS, smärtfrekvens, smärtindex, smärtdagbok, totalbedömning	Signifikant bättre effekt av I3 jämfört med I1 och I2	Högt För att bettskena är effektivt vid TMD
Smärta, patientens total- bedömning av behandling	Ingen signifikant bättre effekt av TENS	Lågt Blindning? Placeboeffekt?
Flerital validerade skalor: PPQ, CDI, STAIC m m	Signifikant positiva effekter	Lågt Ingen uppföljning

Referenser

1. Hermann C, Blanchard EB. Biofeedback in the treatment of headache and other childhood pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002;27:143-62.
2. Eccleston C, Morley S, Williams A, Yorke L, Mastroiannopoulou K. Systematic review of randomised controlled trials of psychological therapy for chronic pain in children and adolescents, with a subset meta-analysis of pain relief. *Pain* 2002; 99:157.
3. Eccleston C, Yorke L, Morley S, Williams AC, Mastroiannopoulou K. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003968. DOI: 10.1002/14651858.CD003968. 2003.
4. Huertas-Ceballos A, Macarthur C, Logan S. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) in childhood. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003019. DOI: 10.1002/14651858.CD003019. 2002.
5. Janicke DM, Finnev JW. Empirically supported treatments in pediatric psychology: recurrent abdominal pain. *J Pediatr Psychol* 1999;24:115-27.
6. Ball TM, Shapiro DE, Monheim CJ, Weydert JA. A pilot study of the use of guided imagery for the treatment of recurrent abdominal pain in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:527-32.
7. Broome ME, Maikler V, Kelber S, Bailey P, Lea G. An intervention to increase coping and reduce health care utilization for school-age children and adolescents with sickle cell disease. *J Natl Black Nurses Assoc* 2001;12:6-14.
8. Eccleston C, Malleon PN, Clinch J, Connell H, Sourbut C. Chronic pain in adolescents: evaluation of a programme of interdisciplinary cognitive behaviour therapy. *Arch Dis Child* 2003;88:881-5.
9. Gil KM, Anthony KK, Carson JW, Redding-Lallinger R, Daeschner CW, Ware RE. Daily coping practice predicts treatment effects in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol* 2001;26:163-73.
10. Humphreys PA, Gevirtz RN. Treatment of recurrent abdominal pain: components analysis of four treatment protocols. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:47-51.
11. Ashorn M, Rago T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:646-50.
12. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40: 539-49.
13. Rusy LM, Troshynski TJ, Weisman SJ. Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: report of seven cases. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:78-82.
14. See MC, Birnbaum AH, Schechter CB, Goldenberg MM, Benkov KJ. Double-blind, placebo-controlled trial of famotidine

- in children with abdominal pain and dyspepsia: global and quantitative assessment. *Dig Dis Sci* 2001;46:985-92.
15. Symon DN, Russell G. Double blind placebo controlled trial of pizotifen syrup in the treatment of abdominal migraine. *Arch Dis Child* 1995;72:48-50.
 16. Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, Ulshen MH. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:37-40.
 17. Olsson GL, Arnér S, Hirsch G. Reflex sympathetic dystrophy in children. In: Tyler DC, Krane EJ, editors. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1990. p 323-31.
 18. Wilder RT, Berde CB, Wolohan M, Vieyra MA, Masek BJ, Micheli LJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74:910-9.
 19. Yaster M, Tobin JR, Billett C, Casella JF, Dover G. Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994;93:310-5.
 20. Baxter MP, Dulberg C. "Growing pains" in childhood – a proposal for treatment. *J Pediatr Orthop* 1988;8:402-6.
 21. Field T, Hernandez-Reif M, Seligman S, Krasnegor J, Sunshine W, Rivas-Chacon R, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: benefits from massage therapy. *J Pediatr Psychol* 1997;22:607-17.
 22. Lee BH, Scharff L, Sethna NE, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, et al. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *J Pediatr* 2002;141: 135-40.
 23. Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, Kidder M, Sapp L. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain* 1999;15:218-23.
 24. Anbar RD. Self-hypnosis for the treatment of functional abdominal pain in childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40:447-51.
 25. Kesler RW, Saulsbury FT, Miller LT, Rowlingson JC. Reflex sympathetic dystrophy in children: treatment with transcutaneous electric nerve stimulation. *Pediatrics* 1988;82:728-32.
 26. Wahlund K, List T, Larsson B. Treatment of temporomandibular disorders among adolescents: a comparison between occlusal appliance, relaxation training, and brief information. *Acta Odontol Scand* 2003;61:203-11.
 27. Wang WC, George SL, Wilimas JA. Transcutaneous electrical nerve stimulation treatment of sickle cell pain crises. *Acta Haematol* 1988;80:99-102.
 28. Zeltzer LK, Tsao JC, Stelling C, Powers M, Levy S, Waterhouse M. A phase I study on the feasibility and acceptability of an acupuncture/hypnosis intervention for chronic pediatric pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:437-46.

16. Ordlista

Källor: SBU:s ordlista (www.sbu.se) och Medicinsk terminologi, Bengt I Lindskog, Nordiska Bokhandelns Förlag 1998.

Afferent nerv	Tillförande nerv
Algogen	Smärtalstrande eller -orsakande
Anafylaktoid reaktion	En allergiliknande reaktion med allvarliga symtom
Analgetika	Smärtstillande medel
Angiografi	Kontraströntgen av blodkärl
Artros	Nedbrytande ledförändringar
Ataxi	Rubbning i samordning av muskelrörelser
Atypisk ansiktssmärta	Ansiktssmärta av okänt ursprung
Autogenisk avspänning	Avspänning genom självsuggestion
Bakhorn	De bakre utskotten av ryggmärgens grå substans
Balneoterapi	Ler- eller mineralbad
Biofeedback	Behandlingsmetod inom psykosomatiken som genom visuell (med ögats hjälp), auditiv (med örats hjälp) eller sensorisk (med känselns hjälp) ger en återkoppling som ökar patientens förmåga att påverka normalt icke-viljestyrda funktioner
Boosterdos	Förstärknings- eller förnyelsedos
Capsula interna	Den vita hjärnmärgsmassa som ligger i storhjärnans inre och som rymmer långa banor från hjärnbarken till bl a ryggmärgen
Cauda equina	Nedre delen av ryggmärgen
Cervikal rizopati	Rotsmärta genom tillklämning av en eller flera nervrötter vid utträdesstället mellan ryggkotorna
Cervikalrots-avulsion	Avslitning av halsnervernas nervrötter; den närmast hjärnan respektive ryggmärgen belägna delen av de nerver som parvis utgår från centrala nervsystemet
Cervikobrakialgi	Nervsmärta från nacke och arm

Colon irritabile	Samlingsnamn på en rad symtom som kan hänföras till tjocktarmen med omväxlande diarré och förstoppning, uppkördhet och orolig tarm
Compliance	Ordinationsföljksamhet, en patients förmåga att följa givna föreskrifter
Coping	Bemästrande
Corpus amygdaloideum	En nervkärna i tinninglobens främre del
CRPS	Komplext regionalt smärtsyndrom
Deafferentiering	Förlorad sensorisk information från ett område
Deafferentierings-smärta	En skadad nerv avfyrar signaler på ett okontrollerat sätt som kan leda till anfallsvis uppträdande smärta
Diabetes-polyneuropati	Smärtor och sensoriskt bortfall i underbenen vid diabetes
Diencefalon	Mellanhjärnan, den del av hjärnan som reglerar vegetativa funktioner
Diskogen	Från broskskivorna i rygg och leder
Diskografi	Provokationstest för att bestämma vilken disk som ger smärta
Diskurs	I utvidgad betydelse ett samlingsnamn för de infallsvinklar, begrepp, sätt att resonera, frågeställningar osv som tillämpas inom ett visst område
Dolorimeter	Instrument för att mäta trycksmärta
Dorsalrotsganglier	Omkopplingsställen för känselnerverna före inträdet i ryggmärgen
Dysetesi	1. Förminskad känslighet, 2. Smärtsam eller abnorm förnimmelse av en retning
Dysfunktionell	Störd, inte ändamålsenlig
Effektstorlek	<0,20: obetydlig effekt; 0,20–0,50: liten effekt; 0,50–0,80: moderat effekt; >0,80: stor effekt
Elektrisk chockvågsterapi	Stötvågsbehandling med högenergetiskt ultraljud
Empirisk	Grundad på erfarenheten
Emotion	Sinnesrörelse och dess inverkan på kropp och själ
Empowerment	Öka inflytandet för enskilda individer, t ex genom att utveckla deras självkänsla och tilltro till sin egen förmåga

Endorfiner	Kroppens egna föreningar, t ex <i>enkefaliner</i> med morfinliknande verkan på organismen
Enkefaliner	En grupp kroppsegna föreningar som fungerar som nervimpulsöverförare eller -reglerare på många ställen i centrala nervsystemet med betydelse för bl a smärtupplevelse
Epikondylit	Tennisarmbåge
Epiduralrummet	Utrymmet mellan ryggmärgskanalens inre väggar och hårda ryggmärgshinnan
Eradikation	Eliminering. Utrotning av t ex en sjukdom eller en sjukdomsframkallande faktor, t ex <i>Helicobacter</i> i magsäcken vid magsår
Etiologi	1. Läran om sjukdomars orsaker, 2. Sjukdomsorsak, en enskild sjukdoms orsak
Exacerbation	Uppflammande av ett sjukdomstillstånd till ett mer intensivt skede
Exanтем	Generaliserade likformiga hudutslag
Faradiska bad	Bad med induktionsström
Fasettled	Småled mellan kotkroppsbågarna i ryggraden
Feldenkreis-metoden	Sjukgymnastisk behandlingsmetod, som utövas av utlärda pedagoger med träning av kroppsmedvetande och motorisk inläring för att motverka felaktiga rörelsemönster
Fibromyalgi	Smärttillstånd som är ofullständigt definierat. De ospecifika smärtorna sitter i muskler och skelett ofta i förening med huvudvärk, trötthet, sömnsvårigheter och ångslan
Flank	Trakten mellan nedre bröstkorgsranden och höftbenskammen
Fysioterapi	Sjukgymnastik
Gaglion sfenopalatinum	Nervknuta med nerver som hör till kilbenet och gommen
Ganglion stellatum	En stjärnformad nervknuta på halsen
"Gate-control"-teorin	Genom att stimulera nervtrådar kan smärtsignaler blockeras
Gyrus precentralis	Hjärnvindlingen (en på höger hjärnhalva och en på vänster) som ligger direkt framför centralfåran på hjärnhalvans utsida och något på dess insida
Helicobacter pylori	Små gramnegativa bakterier som kan leva i bl a magsäckens slemhinna och har stor betydelse som orsaksfaktor till magsår och magkatarr

Herpes zoster	Bältros
Holistisk	Som representerar eller utgår från en helhetssyn på människan
Homeostas	Den typ av balans- eller återkopplingssystem som gör att funktioner eller substanskoncentrationer hålls på en konstant och jämn nivå i organismen
Hyperexcitabilitet	Överdriven retbarhet
Iatrogen skada	Orsakad av läkares åtgärder
Idiopatisk	Smärta av (ännu) okänt ursprung
Incision	Operativt insnitt
Inert	Som inte påverkar vävnader eller ger någon annan effekt, som inte reagerar kemiskt
Informant	Person som ger upplysningar om något
Innervation	Nervförsörjning
Interneuron	Mellanneuron, en impulsledande nervenhet som är inkopplad i ryggmärgen mellan den in- och utgående skänkeln av en reflexbåge
Intrakraniell	Belägen eller förekommande inuti skallen
Ischemiska symptom	Smärta pga otillräcklig blodtillförsel
Iontofores	En metod att med hjälp av elektrisk ström föra in läkemedel i huden
ITT, Intention-to-treat-analys	Analys av alla de randomiserade patienterna; dvs alla de patienter man avsåg att behandla, oavsett om de fullföljde sitt deltagande i studien eller inte
Kognition	Den själsliga eller intellektuella verksamhet varigenom iakttagelser blir medvetna och leder till förståelse, tankar och resonering
Kognitiv beteendeterapi (KBT)	Påverka individens beteende genom att förändra tankemönster
Kontext	Sammanhang, omgivning eller övergripande situation
Kontraindicerad	Olämplig
Konventionell vård	Den vård som vanligtvis ges i primärvården för ett visst tillstånd. Utan specifikt angivna åtgärder. Översättning från engelskans "standard care", "best practice", "usual care"
Kordotomi	Avskärning av nervbanor i ryggmärgen vid svåra ensidiga smärtor

Kortvågsdiatermi	Behandlingsmetod med djup uppvärmning via högfrekvent växelström
Lumbago ischias	Kombination av ryggskott och ischias (smärta i höftnervens utbredningsområde) med smärta och värk som utgår från ländryggen och sträcker sig ner längs ena benet
Lumbal	Avser eller hör till ländryggen
Lumbalplexus	Nätverket av ländnerver i ländregionen
Lumbosakral	Avser eller hör till länd- och korsrygg
Meningit	Inflammation i hinnorna kring hjärna och ryggmärg
Mesencefalon	Mitthjärnan, den del av hjärnsubstansen som bildar dess smalaste parti
Microcurrent-behandling	Stimulering genom huden med mycket svag ström (miljondels ampere)
Modulera	Förändra
Motor cortex	Den del av hjärnan som via de motoriska nerverna styr muskelrörelser
MRT	Magnetresonanstomografi
Multivariat-analys	Medger samtidig statistisk analys av två eller flera beroende variabler
Muskeltonus	En vilande muskels normala spänningstillstånd
Muskuloskeletal	Har med både muskler och skelett att göra
Myalgi	Muskelsmärta
Myokardiet	Hjärtmuskulaturen
”Nested case-control”-studie	En studie som är ”inbyggd” i en kohortstudie på så sätt att både fallen och kontrollerna hämtas från samma definierade kohort
Neurofibromatos	En dominant ärftlig sjukdom med allmän utsädd av ibland centimeterstora neurofibrom (godartade tumörer som utgår från en nervs bindväv) i anslutning till ljus brunfärgade hudfläckar men även i inre organ; symtomen varierar efter tumörernas lokalisering
Neuron	Nervcell
Neuropatisk smärta	Smärta beroende på förändringar i nerver Perifer: I nervceller utanför hjärnan

	Central: I nervceller i hjärnan, förlängda märgen eller ryggmärgen
NMDA	N-metyl-D-aspartat
NNT	Number Needed to Treat; det inverterade värdet av behandling-vinsten. Antal personer som behöver behandlas för att en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt. Ju lägre NNT, desto bättre
n-of-1	Ett sätt att analysera resultaten där försökspersonen samtidigt utgör sin egen kontroll
Nociception	Smärta utlöst vid hotande vävnadsskada
Nociceptiv smärta	Smärta som utlöses av nervändorgan som reagerar vid (hotande) vävnads- eller cellskada
Nociceptor	Nervändorgan som reagerar vid (hotande) vävnads- eller cellskada
Noninvasiv	Undersökning eller behandling som sker utan att införa instrument i kroppen
NSAID	Icke-steroida antiinflammatoriska medel
Nucleus caudatus	Den största av de nervcellsgrupper som är belägna i den vita substansen innanför själva storhjärnsbarken
Ortos	Ortopediskt bandage, stödjeförband
Osteomyelit	Inflammation i benmärg och omgivande ben
Patella	Knäskål
Patogenes	Uppkomst och utveckling av en sjukdom
Patologi	Läran om de sjukliga förändringarna i kroppen
Parestesier	Onormala känselörnimmelser; utan yttre anledning uppträdande subjektiva känslor som myrkrypningar, stickningar etc
Perifer	Avlägsen från medelpunkten, belägen långt ut, yttre, ytterst
Perifer kärlischemi	Symtomgivande nedsatt blodcirkulation i benen
Per protokoll-analys	Analys som uteslutande omfattar de patienter som fullföljt studien som planerat
Perifer sensitisering	Stimulus som normalt inte är smärtframkallande blir smärtsamma pga kemisk påverkan på nociceptorerna efter en vävnadsskada
PET	Positron Emission Tomography, en radiologisk undersökningsmetod

Piriformissyndrom	Smärttillstånd i piriformismuskeln och dess fästen
Placebo	Ett preparat eller en behandling som vid en given tidpunkt eller i en given situation inte antas ha någon annan verkan än placeboeffekt (suggestionseffekt eller inbillningens inflytande)
Plantarflexion	Rörelse nedåt med tåspetsen
Plexus brachialis avulsion	Avslitning eller sträckning av en samling nerver i armhålan, beroende på skada, t ex trafikolycka
Pons	Hjärnbryggan mellan förlängda märgen och mitthjärnan
Postherpetisk neuralgi	Nervsmärta efter bältros
Postural	Som avser eller hör samman med kroppshållningen
Proprioception	Rörelsesinne, förmågan att känna i vilken ställning kroppen och lemmarna befinner sig utan att behöva se det med ögonen
Psykogen smärta	Själsligt betingad eller orsakad smärta
Psykometri	Mätning av psykologiska funktioner
QT-tid	Tidrymden mellan Q- och T-taggarne i elektrokardiogrammet
Quadriceps, musculus	Lårets fyrhövdade muskel, knästräckarmuskeln
Radikulär smärta	Avser eller hör samman med nervrot
Randomiserad kontrollerad undersökning, RCT	En undersökning där deltagarna fördelats slumpmässigt mellan försöksgrupp och kontrollgrupp
Refraktär	Opåverkbar, som inte svarar. Refraktär angina pectoris, angina pectoris som inte svarar på behandling
Reliabilitet	Den säkerhet med vilken den sökta egenskapen mäts, dvs mät-noggrannheten
Reumatoid artrit	Kronisk ledgångsreumatism
Sederande	Tröttande
Sensorisk nerv	Nerv som leder sinnesintryck till ryggmärg och hjärna
Serotoninerg	Som har med serotoninets (en hormonellt aktiv substans som kan stimulera och/eller hämma nerver och glatt muskulatur) effekter att göra
Sham-behandling	Simulerad behandling, t ex sham microcurrent-behandling
Sicklecellanemi	En ärftlig blodsjukdom med bildning av abnormt hemoglobin (det rödaktiga färgämnet i de röda blodkropparna)

Snoezelen	Speciella rum, skapade för att aktivera olika sinnen och för att koppla av
Somatoform smärta	Uttalad smärta inom minst ett anatomiskt område, psykologiska faktorer bedöms spela en viktig roll i sammanhanget
Somatosensoriska cortex	Del av hjärnbarken som hör till stimuli i hud och inre organ
Somatosensoriska talamus	Del av talamus som hör till stimuli i hud och inre organ
Spondylolistes	Kotförskjutning
Stereotaktisk kirurgi	En form av kirurgi som, utan att skära igenom huden, efter noggrann lägesbestämning med röntgenfotografering eller magnetresonanstomografi, opererar på djupet i kroppen, vanligen i behandlingssyfte med hjälp av värme eller joniserande strålning
Stroke	Slaganfall
Subdural	Belägen under hjärnans och/eller ryggmärgens hårda hinna
Subkutan	Under (läder)huden
Sympatiska nervsystemet	Den del av det självstyrande nervsystemet som reglerar de omedvetna kroppsfunktionerna vilka normalt inte påverkas av viljan
Talamus	Ett kärnsystem i hjärnan; nervbanor som för impulser från kroppens olika delar till hjärnbarken passerar talamus
Temporomandibulär dysfunktion (TMD)	Käkfunktionsstörning
Tendinit	Inflammation i sena och/eller senfäste
Terapeutiska doser	Dos som är effektiv men inte innebär farliga biverkningar
Terapisvikt	Behandlingen har inte effekt
Torsades-de-pointes	En speciell form av hjärtkammartakykardi (snabb rytm)
Toxicitet	Grad av giftverkan
Trapezius, musculus	En muskel som rör skulderblad, nyckelben och huvud
Transkutan	Genom huden
Trigeminusgangliet	Omkopplingsställe för känselnerverna i den femte kranialnerven

Trigeminusneuralgi	Smärtor i utbredningsområdet i ansiktet för nervus trigeminus
Typ I- och typ II-fel	Feltolkning vid statistisk hypotesprövning. Typ I innebär att man förkastar nollhypotesen fast den är riktig. Typ II-fel innebär att man accepterar nollhypotesen fast den är felaktig, dvs att det inte finns någon skillnad mellan t ex två grupper
Ulcus	Sår vanligen av inre, sjuklig orsak, jämför ulcus ventriculi – magsår
Validitet	Tillförlitligheten hos ett mätprov, dvs om man verkligen mäter vad som avses att mätas. Intern validitet betecknar i vilken mån en undersökning är utförd med god vetenskaplig metodik medan extern validitet värderar ifall studiens resultat är möjliga att överföra till andra grupper eller situationer
Visceral	Som avser eller hör samman med inälvor eller inre organ
Warfarin	Ett blodförtunnande läkemedel
Wash-out	Den period som förlöper mellan de olika behandlingsalternativen i en crossover-studie

17. Projektgrupp och externa granskare

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet och gruppen har bestått av följande personer:

Projektgrupp

Susanna Axelsson (projektledare)

Projektledare, odontologie doktor, SBU, Stockholm

Jörgen Boivie

Professor, överläkare, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping. Huvudförfattare till Kapitel 1 och delkapitel 7.5

Ingemar Eckerlund

Filosofie doktor, hälsoekonom, SBU, Stockholm

Björn Gerdle

Professor, centrumchef, Avdelning för rehabmedicin, Hälsouniversitetet, Linköping samt Smärt- och yrkesmedicinskt centrum, Linköping. Huvudförfattare till Kapitel 1, 5, delkapitel 8.2 (tillsammans med överläkare, med dr Jan Sörensen) och Kapitel 10

Ann-Christine Gullacksen

Filosofie doktor socialt arbete, universitetslektor, Hälsa och samhälle, Malmö högskola, Malmö. Huvudförfattare till Kapitel 5

Eva Johansson

Docent, lektor, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Allmänmedicin, Umeå universitet, Umeå. Huvudförfattare till Kapitel 1, 3, 10 och 12

Marianne Kristiansson

Med doktor, chefsöverläkare, adjungerad lektor, specialist i anesthesiologi och smärtlindring, Rättsmedicinalverket samt institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm. Huvudförfattare till Kapitel 6 och delkapitel 7.3

Thomas List

Professor, övertandläkare, Odontologiska fakulteten, Malmö högskola, Malmö. Huvudförfattare till Kapitel 9, 11 och 13

Dag Lundberg (ordförande)

Professor emeritus, Anestesikliniken, Universitetssjukhuset, Lund. Huvudförfattare till Kapitel 15

Clas Mannheimer

Professor, överläkare, Multidisciplinärt smärtcentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg. Huvudförfattare till delkapitel 8.1, 8.3, 8.4, 8.5 tillsammans med överläkare Mats Börjesson, överläkare Olle Corneliusson och överläkare Kliment Gatzinsky

Lars-Åke Marké

Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Gunnar L Olsson

Docent, överläkare, chef för smärtsektionen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm. Huvudförfattare till Kapitel 14

Märta Segerdahl

Docent, överläkare, adjungerad lektor, Anestesikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Huvudförfattare till Kapitel 7, delkapitel 7.1, 7.2, 7.4, 7.6, 7.7, 7.8 och 7.9

Björn Sjöström

Professor, Högskolan i Skövde. Huvudförfattare till Kapitel 4

Åsa Svensson

Projektassistent, SBU

Anne Söderlund

Docent, leg sjukgymnast, Enheten för sjukgymnastik, Institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet. Uppsala. Huvudförfattare till Kapitel 10 och 12

Ania Willman

Filosofie doktor, universitetslektor, leg sjuksköterska, Blekinge Tekniska Högskola, Sektionen för hälsa, Karlskrona. Huvudförfattare till Kapitel 4

Externa granskare

Harald Breivik

Professor, Anestesiavdelningen, Rikshospitalet, Oslo, Norge

Eli Haugen Bunch

Professor, Institutt for sykepleievitenskap og helsefag, Medisinsk fakultet, Universitet i Oslo, Norge

Jan Hasselström

Docent, Sydvästra läkemedelskommittén, Huddinge samt Storstretens vårdcentral, Tumba

Steven J Linton

Professor, Institutionen för beteende-, social- och rättsvetenskap, Örebro universitet, Örebro

Gustaf Ljungman

Medicine doktor, Barnonkologen, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Ulf Persson

Filosofie doktor, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund

Bengt H Sjölund

Professor, Avdelning för rehabmedicin, Umeå universitet, Umeå

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppen kommit fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar (och externa granskare) deklarerat någon form av arvoderat samband med läkemedelsindustrin eller liknande:

Projektgrupp

Jörgen Boivie

Arvoderade föreläsningar om neuropatisk smärta och huvudvärk i regi av flera läkemedelsföretag. Aktieposter i AstraZeneca. Medlem i Advisory board gällande smärta i Pfizer AB samt biträtt företaget med att sammanställa fakta om neuropatisk smärta och de kliniska prövningarna av pregabolin mot neuropatisk smärta. Tidigare gjort klinisk RCT om migrän med finansiering från Janssen-Cilag (2002).

Björn Gerdle

Styrelsemedlem i stiftelsen Rehabiliteringsinformation som ger ut tidskriften Journal of Rehabilitation Medicine. Före detta konsultläkare för Försäkringskassan i Skåne.

Gunnar L Olsson

Föreläsare på smärtekurs med Pfizer AB som sponsor. Tidigare samarbete med AGA Gas AB om lustgasanvändning för akut smärta, föreläsare på kurs sponsrad av Pfizer AB om långvarig smärta samt samarbete med tidigare Astra AB (forskning och föreläsningar). Dessutom föreläst på kurser organiserade/sponsrade av Abbott AB och Glaxo Wellcome samt genomfört kliniska läkemedelsstudier i samarbete med Lundbeck AB och Karo Bio AB.

Märta Segerdahl

Mycket begränsade enstaka föreläsningssupdrag om smärta för Pfizer AB, Merck, Sharpe & Dohme AB, Mundipharma AB. Arvoderat uppdrag i Advisory board för Pfizer AB, utredningssupdrag åt Läkemedelsverket. Ej arvoderat uppdrag åt Apoteket AB. Klinisk prövning med Janssen-Cilag (inget eget forskningsbidrag). Aktieposter i AstraZeneca (förvaltarregistrestrederade). Tidigare förhållanden som inte längre föreligger: Genomförd prövning för Janssen-Cilag, klinisk prövning för Item Development (Adenosin vid tennisarmbåge).

Björn Sjöström

Aktieposter i Meda och Elekta AB.

Anne Söderlund

Forskningsprojekt med finansiering från Vetenskapsrådet.

Ania Willman

Styrelsemedlem i Svensk sjuksköterskeförening. Konsult i omvårdnad till Universitetssjukhuset MAS.

Externa granskare

Jan Hasselström

Författat två kapitel i Läkemedelsboken åt Apoteket AB samt skrivit Illustrerad farmakologi för Natur och Kultur. Enstaka föreläsningssupdrag och granskningsupdrag åt samhällsfinansierade institutioner.

Bengt H Sjölund

Minoritetspost aktier i CFS Medical, Lund, som utvecklar stimulatorer för klåd- och smärtlindring. Tidigare varit ledamot i stipendiekommitté för anslag i neurovetenskap för forskande läkare, Pfizer AB (2003–2005). Medverkat i utveckling av utbildning om neuropatisk smärta, Parke-Davis (1999–2002).

Rapporter *publicerade av SBU*

Gula rapporter

- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), två volymer, nr 177/1+2
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- Behandling av ångestsyndrom (2005), två volymer, nr 171/1+2
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
- Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
- Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
- Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
- Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
- Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
- Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
- Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
- Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142
- Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
- Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
- Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
- Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
- Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
- Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1 + nr 135/2:2
- Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
- Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
- Behandling med östrogen (1996), nr 131
- Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
- Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), nr 129/2
- Mätning av bentäthet (1995), nr 127
- Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
- Trafikolycksfall (1994), nr 122
- Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121

Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118
Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Stötvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), nr 154, Ges ut av Liber
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient-läkarrelationen (1999), nr 144 Ges ut av Natur och Kultur
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140
Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatrin (1992), nr 112

SBU Alert-rapporter

Utvärderingar av nya metoder inom hälso- och sjukvården. Finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Engelska rapporter

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness Absence – Causes, Consequences and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241 Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238 Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
Stroke (1992), no 116E
The Role of PTCA (1992), no 115E
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E
Preoperative Routines (1989), no 101E

