

Vetenskapligt underlag till Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar

29 april 2020



Underlag till nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar

Sammanfattning

Bakgrund

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har tagit fram vetenskapligt underlag för ett definierat antal tillstånds- och åtgärdsrader (TÅ-rader) för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Nationella riktlinjer för rörelseorganen omfattar områdena osteoporos, artros, reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit. SBU har i huvudsak tagit fram underlag för sjukdomsområdena osteoporos och artros. Arbetet har även omfattat hälsoekonomiska utvärderingar för artros, reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit.

Metodik för framtagande av vetenskapligt underlag

I ett förberedande arbete genomfördes en systematisk kartläggning av aktuella och relevanta systematiska översikter och riktlinjer för samtliga frågeställningar och sjukdomsområden. Systematiska översikter eftersöktes i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library under perioden mars-april 2018 och omfattade totalt ca 20 000 sökträffar. Riktlinjer och systematiska översikter matchades mot respektive TÅ-rad. Om en aktuell systematisk översikt identifierades och bedömes vara relevant samt ha låg eller medelhög risk för bias användes denna i först hand. För TÅ-rader där ingen systematisk översikt gick att identifiera användes SBU:s metodik för utvärderingar om detta var tillämpligt.

Resultat

SBU har tagit fram 43 beredningsunderlag. Under projektets gång har 6 av dessa kommit att utgå som underlag för Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Därför redovisas här 37 beredningsunderlag inom områdena osteoporos och artros. Av dessa underlag har 7 visserligen utgått ur den slutliga versionen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer, men vi har valt att inkludera dem i denna rapport med märkningen utgått.

SBU har även tagit fram 20 hälsoekonomiska underlag varav 7 har utgått ur den slutliga versionen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer.

Projektgrupp

Sten Anttila, projektledare, SBU

Göran Bertilsson, projektledare, SBU

Agneta Brolund, informationsspecialist, SBU

Jessica Dagerhamn, projektledare, SBU

Ing-Marie Dohrn, medicine doktor, Karolinska institutet

Martin Englund, professor, Lunds universitet

Bo Freyschuss, docent, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

Sara Fundell, projektadministratör, SBU
Ida K Haugen, medicine doktor, Diakonhjemmet Hospital Oslo
Emin Hoxha Ekström, hälsoekonom, SBU
Kickan Håkanson, projektadministratör, SBU
Pia Johansson, hälsoekonom, SBU
Caroline Jungner, projektadministratör, SBU
Naama Kenan Modén, projektledare, SBU
Per Lytsy, projektledare, SBU
Frida Mowafi, projektledare, SBU
Hanna Olofsson, informationsspecialist, SBU
Nathalie Peira, projektledare, SBU
Rebecca Silverstein, projektledare, SBU
Carl-Olav Stiller, docent, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset
Maria Sääf, medicine doktor, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset
Pernilla Östlund, projektansvarig avdelningschef, SBU

Innehåll

| | |
|--|----|
| Sammanfattning | 1 |
| Projektgrupp..... | 1 |
| Innehåll..... | 2 |
| Rad: A2:4 Tillstånd: Artros i knä och höft Åtgärd: Patientutbildning som tillägg till fysisk träning | 9 |
| Rad: A3:0 Tillstånd: Artros i knä Åtgärd: Akupunktur med eller utan elstimulering | 20 |
| Rad: A3:3 Tillstånd: Artros i knä eller höft Åtgärd: Manuell terapi som enskild behandling | 37 |
| Rad: A3:5 Tillstånd: Artros i knä Åtgärd: Ortos | 51 |

| | |
|--|-----|
| Rad: A3:6 | |
| Tillstånd: Artros i knä eller höft | |
| Åtgärd: Cox-hämmare | 68 |
| Rad: A3:7 | |
| Tillstånd: Artros i knä eller höft | |
| Åtgärd: Paracetamol..... | 99 |
| Rad: A3:8 | |
| Tillstånd: Artros i knä eller höft | |
| Åtgärd: Opioider | 119 |
| Rad: A3:9 | |
| Tillstånd: Artros i knä | |
| Åtgärd: Cox-hämmare topikalt..... | 151 |
| Rad: A3:10 | |
| Tillstånd: Artros i knä | |
| Åtgärd: Injektion av kortison i leden | 177 |
| Rad: A3:11 (utgått) | |
| Tillstånd: artros i höft | |
| Åtgärd: Injektion av kortison i leden | 189 |
| Rad: A3:12 | |
| Tillstånd: Artros i knä eller höft | |
| Åtgärd: Injektion av hyaluronsyra i leden | 199 |
| Rad: A3:13 | |
| Tillstånd: Artros i knä eller höft | |
| Åtgärd: PRP-behandling | 216 |
| Rad: A4:0 | |
| Tillstånd: Smärta i knä vid artros eller misstänkt degenerativ meniskskada ¹ | |
| Åtgärd: Artroskopisk kirurgi | 228 |
| Rad: A4:0 (hälsoekonomi) | |
| Tillstånd: Artros i knä och misstänkt degenerativa meniskskador | |
| Åtgärd: Artroskopisk kirurgi | 241 |
| Rad: A4:1 | |
| Tillstånd: Misstänkt degenerativt tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI) med eller utan artros i höft ¹ | |
| Åtgärd: Artroskopisk kirurgi | 257 |
| Rad: A4:1 (hälsoekonomi) | |
| Tillstånd: Artros i höft och andra misstänkta degenerativa tillstånd i höft | |
| Åtgärd: Artroskopisk kirurgi | 274 |

| | |
|--|-----|
| Rad: A4:2 | |
| Tillstånd: Artros i knä | |
| Åtgärd: Broskcellstransplantation | 285 |
| Rad: A4:3 (utgått) | |
| Tillstånd: Artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion där grundbehandling inte givit tillräckligt resultat | |
| Åtgärd: Proteskirurgi | 293 |
| Rad: A4:4 (utgått) | |
| Tillstånd: Måttlig till svår artros i höft, kliniskt och radiologiskt verifierad, samt att andra åtgärder inte har gett tillräcklig effekt | |
| Åtgärd: Proteskirurgi..... | 308 |
| Rad: A4:5 (utgått) | |
| Tillstånd: Artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion | |
| Åtgärd: Proteskirurgi..... | 318 |
| Rad: A4:6 (utgått) | |
| Tillstånd: Artros i höft | |
| Åtgärd: Proteskirurgi..... | 328 |
| Rad: O1:0 | |
| Tillstånd: Misstanke om hög frakturnrisk | |
| Åtgärd: Beräkning av risk för benskörhets-frakturer enligt FRAX ² | 338 |
| Rad: O1:1 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturnrisk enligt klinisk bedömning | |
| Åtgärd: Bentäthetsmätning med central DXA (Dual energy X-ray Absorption) | 345 |
| Rad: O1:2 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturnrisk enligt klinisk bedömning | |
| Åtgärd: Bentäthetsmätning med central DXA inklusive VFA (Vertebral Fracture Assessment) | 352 |
| Rad: O1:3 (utgått) | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturnrisk enligt klinisk bedömning med stöd av riskkalkylator | |
| Åtgärd: Bentäthetsmätning med perifer DXA | 365 |
| Rad: O1:4 (utgått) | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturnrisk enligt klinisk bedömning med stöd av riskkalkylator | |
| Åtgärd: Bentäthetsmätning med DXR (digitaliserad handröntgen) | 372 |

| | |
|--|-----|
| Rad: O1:5 | |
| Tillstånd: Benskörhetsfraktur | |
| Åtgärd: Systematisk riskvärdering, utredning och behandling (frakturkedja med en koordinator) .. | 384 |
| Rad: O1:6 | |
| Tillstånd: Personer med planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling | |
| Åtgärd: Systematisk riskvärdering och utredning för osteoporos eller fraktur | 393 |
| Rad: O2:0 (utgått) | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik | |
| Åtgärd: Råd och stöd att förändra levnadsvanor | 403 |
| Rad: O2:1 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning | |
| Åtgärd: Patientutbildning (Osteoporoskola) | 418 |
| Rad: O2:3 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning | |
| Åtgärd: Fysisk träning | |
| Miljö: Eget boende, särskild boende, sjukhusmiljö | 438 |
| Rad: O2:5 (utgått) | |
| Tillstånd: Hög risk för fall hos äldre | |
| Åtgärd: Fallpreventiva åtgärder | |
| Miljö: Eget boende, särskild boende, sjukhusmiljö | 481 |
| Rad: O3:0 | |
| Tillstånd: Låg bentäthet, förhöjd frakturrisik på grund av andra riskfaktorer än tidigare osteoporosfrakturer eller systemisk kortisonbehandling | |
| Åtgärd: Antiresorptiva läkemedel ² | 509 |
| Rad: O3:1 | |
| Tillstånd: Benskörhetsfraktur i rygg eller höft | |
| Åtgärd: Antiresorptiva läkemedel ² | 536 |
| Rad: O3:2 | |
| Tillstånd: Multipla kotfrakturer, uttalat låg bentäthet | |
| Åtgärd: Teriparatid | 559 |
| Rad: O3:3 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning utan dokumenterad brist på kalcium eller vitamin D hos personer som inte behandlas med systemiskt kortison eller bensspecifika läkemedel mot osteoporos | |
| Åtgärd: Kalcium och D-vitamin | 571 |

| | |
|---|-----|
| Rad: O3:4 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning hos personer som sällan vistas utomhus | |
| Åtgärd: Kalcium och D-vitamin | 581 |
| Rad: O3:5 | |
| Tillstånd: Kvinnor i postmenopausal ålder med systemisk kortisonbehandling eller äldre män med systemisk kortisonbehandling | |
| Åtgärd: Benspecifika läkemedel (bisfosfonat, teriparatid, denosumab) | 595 |
| Rad: O3:8 | |
| Tillstånd: Patienter med osteoporos med misstänkt dålig oral status och med indikation för behandling med antiresorptiva läkemedel | |
| Åtgärd: Oral hälsoundersökning av tandläkare och behandling för att förebygga risken för käkbensnekros | |
| Beskrivning av tillstånd och åtgärd | 614 |
| Rad: O3:9 (utgått) | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik med osteoporosfraktur i rygg | |
| Åtgärd: Dynamisk ryggortos | 622 |
| Rad: O3:10 | |
| Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning | |
| Åtgärd: Höftskydd | 641 |
| Rad: O3:11 | |
| Tillstånd: Osteopeni | |
| Åtgärd: Antiresorptiva läkemedel | 656 |
| Rad: P3:0 | |
| Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet | |
| Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi..... | 676 |
| Rad: P3:2 | |
| Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet | |
| Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi..... | 687 |
| Rad: P3:4 | |
| Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet | |
| Åtgärd: Målinriktad (targeted), syntetisk DMARD (apremilast) i monoterapi..... | 710 |

Rad: R3:2

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: TNF-hämmare eller tocilizumab som enskild behandling..... 721

Rad: R3:3

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit. Patienter utan tidigare metotrexatbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, tocilizumab) i kombination med metotrexat..... 736

Rad: R3:5

Tillstånd: Reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)..... 761

Rad: R3:6

Tillstånd: Reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: JAK-hämmare i monoterapi..... 788

Rad: R3:7

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: JAK-hämmare i kombination med metotrexat..... 801

Rad: S3:6

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi..... 818

Rad: S3:7

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi..... 837

Rad: S3:8 (utgått)

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare) som monoterapi..... 860

Rad: S3:9

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare) som monoterapi..... 871

Rad: S3:10 (utgått)

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, IL17-hämmare) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs..... 882

Rad: S3:11 (utgått)

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs..... 892

Rad: A2:4

Tillstånd: Artros i knä och höft

Åtgärd: Patientutbildning som tillägg till fysisk träning¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är en symtomgivande sjukdom av långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Smärta och nedsatt funktion är vanligt, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Patientutbildning syftar till en ökad kunskap om artros vilket ska bidra till ett förbättrat hälsotillstånd. Fysisk träning inriktas på att lindra smärtan och förbättra funktionen.

Vilken effekt har åtgärden?

Det går inte att bedöma effekten av patientutbildning med fysisk träning jämfört med enbart patientutbildning på smärta, funktion och livskvalitet för patienter med *höftartros* (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier som undersöker effekten av patientutbildning med fysisk träning på självförmåga (self-efficacy).

Det saknas välgjorda studier som undersöker effekten av patientutbildning med fysisk träning på smärta, funktion och livskvalitet för patienter med *knäartros*.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserade kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 109 patienter med höftartros på utfallsmåtten smärta, funktion och livskvalitet.

Studien är utförd i Norge och publicerades år 2010. Populationen bestod av patienter med höftartros. Samtliga deltog i patientutbildningen vilken innehöll tre gruppbaseade sessioner och en individuell fysioterapisession två månader efter avslutad utbildning. Interventionsgruppen fick också ett träningsprogram som var anpassat för patienter med höftartros.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid".

Deltagarna i interventionsgruppen fick dessutom tillgång till individuell handledning till träningsprogrammet.

För knäartros identifierade vi två randomiserade kontrollerade studier men dessa bedömdes ha hög risk för snedvridning. Den första studien är utförd i Brasilien och publicerades år 2015 [2]. I studien randomiserades 41 patienter med måttlig till mycket svår knäartros till antingen patientutbildning och träning eller till enbart patientutbildning. Studien bedömdes ha metodbrister gällande avvikelser från planerade interventioner, utfallsrapportering och bortfall. Den andra studien är utförd i USA och publicerades år 2010 [3]. I denna studie randomiserades 273 patienter med knäartros (grad 2 på Kellgren och Lawrence-skalan) till tre olika grupper: enbart patientutbildning (self-management), enbart träning eller en kombination av utbildning och träning. Studien bedömdes ha metodbrister gällande randomisering, utfallsrapportering och bortfall.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

1. Patient education and basic body awareness therapy in hip osteoarthritis: a randomized controlled trial. Patients: Hip Osteoarthritis. Interventions: Patient education and basic body awareness therapy vs. patient education. University of Bergen, Bergen, Norway. NCT02884531.
2. Effect of exercise as non-surgical treatments on time to total hip replacement surgery. Conditions: Osteoarthritis. Interventions: Supervised exercise vs. patient education. Odense University Hospital, Denmark, Odense, Denmark. NCT01697241.
- 3.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. Några uppgifter om vad som ingår i utbildningen. I studien av McKnight och medarbetare har "self-management" studerats som är ett exempel på vad som ingår i utbildningen [3]. Det fanns för få studier för att kunna studera effekten av olika typer av motion.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökningarna i februari 2018 (SÖ) och i oktober 2018 (RCT).

| Beskrivning | Antal SÖ | Antal RCT |
|--|----------|-----------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 011 | 605 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå | 5 | 6 |
| SÖ/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget | 0 | 1 |

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk litteraturöversikt

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias)* | Kommentar |
|----------------------------|---------------|--|---|--|---|---|-----------------------------------|---|
| Fernandes et al, 2010, [1] | RCT | n=109 Mean age (mean ± SD): I: 58.4 ± 10.0 C: 57.2 ± 9.8 Women: I: 56% C: 52% The included patients had both radiographic and symptomatic hip OA. A radiographically verified minimum joint space <4 mm for patients <70 years old and <3 mm for patients ≥70 years old, and an HHS between 60 and 95 points. | I: Patient education and supervised exercise (PE+SE) C: Patient education (PE) Patient education: 3 group-based sessions and 1 individual physical therapy visit, 2 months after completing the group sessions. Supervised exercise: a therapeutic exercise program specially designed for patients with hip OA. The patients allocated to the intervention | <i>4 months</i> WOMAC pain (0–100 lower=better) MD= -4.7 (-11.3 to 1.9) <i>10 months</i> WOMAC pain (0–100 lower=better) MD= -6.5 (-13.9 to 0.7) <i>16 months</i> WOMAC pain (0–100 lower=better) MD= -4.9 (-12.8 to 2.9) | <i>4 months</i> WOMAC function (0–100 lower=better) MD= -4.6 (-10.6 to 1.5) <i>10 months</i> WOMAC function (0–100 lower=better) MD= -8.4 (-15.1 to -1.7) Favors intervention <i>16 months</i> WOMAC function (0–68 lower=better) MD= -7.7 (-14.9 to -0.5) Favors intervention | No significant differences between the groups were found for SF-36 subscales over the 16-month follow-up period | Some concerns | Only hip-OA A normalized WOMAC subscale score was calculated for each dimension and expressed best to worst on a 0–100 scale |

performed a median of 20 (inter-quartile range 16–24) sessions over the 12-week intervention period, with a mean of 1.6 exercise sessions per week.

ACR = American College of Rheumatology; C = control group; HHS = Harris Hip Score; I = intervention group; KOA = knee osteoarthritis; MD = mean difference; OA = osteoarthritis; SF-36 = 36-item Short Form Health Survey.

* Assessed by SBU using RoB2

Summering av effekt och evidensstyrka

| | Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Absolut effekt/risk (K-I) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------|---|--|----------------------------|-------------------------------------|--|---|
| Smärta | Efter avslutat behandling (4 månader) WOMAC smärta (0–100, lägre=bättre) | 109 (1 RCT), [1] | MD= -4,7 (-11,3 till 1,9) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | -1 Risk för snedvridning ^a -2 Precision ^b | |
| | Uppföljning 10 månader WOMAC smärta (0–100, lägre=bättre) | 109 (1 RCT), [1] | MD= -6,5 (-13,9 till 0,7) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | -1 Risk för snedvridning ^a -2 Precision ^b | |
| | Uppföljning 16 månader WOMAC smärta (0–100, lägre=bättre) | 109 (1 RCT), [1] | MD= -4,9 (-12,8 till 2,9) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | -1 Risk för snedvridning ^a -2 Precision ^b | |
| Funktion | Efter avslutat behandling (4 månader) WOMAC funktion (0–100, lägre=bättre) | 109 (1 RCT), [1] | MD= -4,6 (-10,6 till 1,5) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | -1 Risk för snedvridning ^a -2 Precision ^b | |
| | Uppföljning 10 månader WOMAC funktion (0–100, lägre=bättre) | 109 (1 RCT), [1] | MD= -8,4 (-15,1 till -1,7) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | -1 Risk för snedvridning ^a -2 Precision ^b | Författarna angav den minsta kliniskt relevanta skillnaden till 6,7–7,5 |

| | Effektått | Antal delta- gare (antal studier), samt [referens] | Absolut effekt/ risk (K-I) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------|--|---|--|--|---|---|
| | Uppföljning 16 månader WOMAC funktion (0-100, lägre=bättre) | 109 (1 RCT), [1] | MD= -7,7 (-14,9 till -0,5) | Mycket låg tillförlit- lighet ⊕○○○ | -1 Risk för sned- vridning ^a -2 Precision ^b | Författarna angav den minsta kliniskt re- levanta skillna- den till 6,7-7,5 |
| Livskvali- tet | SF-36 | 109 (1 RCT), [1] | Inga signifi- kanta skillnader mellan grup- perna för samt- liga delskalor | Mycket låg tillförlit- lighet ⊕○○○ | -1 Risk för sned- vridning ^a -2 Precision ^b | |

MD= medelvärdeskillnad; SF-36=Short Form Health Survey; WOMAC=The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

^a Avdrag för risk för snedvridning: icke-blindade patienter med egna rapporterade utfall

^b Avdrag för precision: breda konfidensintervall

Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 1 OR 2 | 77617 |
| ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 2934 |
| 12 NOT 7 | 2846 |
| 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

| Terms | |
|----------------------------------|---|
| Condition: Osteoarthritis | |
| | osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] "Osteoarthritis, Spine"] |
| | arthr* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR arthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw |
| Inclusion sets | |
| | 5 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 3 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

| Terms | |
|----------------------------------|--|
| Condition: Osteoarthritis | |
| | osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp |
| | arthr* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti |
| Systematic review | |
| | 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR over- view)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab |
| Limits | |

| | |
|---|-------------|
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6,311,996 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3356 |
| 7 NOT 5 | 3327 |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cinahl via EBSCO 10 October 2018

Title: patientutbildning A2:4

| Search terms | Items found |
|---|----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| (MH "Osteoarthritis, Hip") OR (MH "Osteoarthritis, Knee") OR ((MH "Osteoarthritis") AND ((MH "Hip") OR (MH "Knee"))) | 5,581 |
| TI ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)) OR AB ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)) | 8,777 |
| 1 OR 2 | 10,808 |
| Intervention: group education | |
| MH "Patient Education" OR MH "Support Groups" OR MH "Coping Education" OR MH "Group Processes" OR MH "Self Care" OR MH "Teaching Methods" OR MH "Therapeutic Exercise Education" | 101,084 |
| TI (Osteoarth* AND (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)) | 218 |
| AB (Osteoarth* N6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)) | 789 |
| 1 OR 5 OR 6 | 101,715 |
| Combined sets | |
| (3 AND 7) OR MH "Osteoarthritis Education" OR (MH "Osteoarthritis, Knee/ED") OR (MH "Osteoarthritis, Hip/ED") | 545 |
| Combined sets, limited to RCTs (Search filter: SIGN filter - CINAHL for EBSCO (created by Mark Clowes)) & languages | |
| 9 AND ((MH "Clinical Trials+") OR TX clinic* n1 trial* OR (TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*))) OR TX randomi* control* trial* OR (MH "Random Assignment") OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat* random* OR ZT "clinical trial") | 255 |
| 10 AND Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 252 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author
 DE = Term from the thesaurus
 MM = Major Concept
 TI = Title
 TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields
 ZC = Methodology Index
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 10 October 2018 (CENTRAL)

Title: patientutbildning A2:4

| Search terms | Items found |
|---|-------------------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR ([mh "Osteoarthritis"] AND ([mh "Knee Joint"] OR [mh "Knee"])) OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR ([mh "Osteoarthritis"] AND ([mh "Hip Joint"] OR [mh "Hip"])) | 4206 |
| ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)):ti,ab,kw | 10870 |
| 1 OR 2 | 10871 |
| Intervention: group education | |
| [mh "Patient Education as Topic"] OR [mh "Self-Help Groups"] OR [mh "Self Care"] OR [mh "Group Processes"] | 14905 |
| (Osteoarth* AND (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)):ti | 268 |
| (Osteoarth* ADJ6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)):ti,ab,kw | 0 |
| 4 OR 5 | 15119 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 326 |
| 8 NOT (pubmed:an) | CENTRAL/ 119 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
 MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
 this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
 :ti = title
 :ab = abstract
 :kw = keyword
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
 CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
 CRM = Method Studies
 DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
 EED = Economic Evaluations
 HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 10 October 2018
Title: patientutbildning A2:4

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| Exp "Osteoarthritis, Knee"/ OR (("Osteoarthritis"/ AND (Exp "Knee Joint"/) OR Exp "Knee"/)) OR Exp "Osteoarthritis, Hip"/ OR (Exp "Osteoarthritis" AND (Exp "Hip Joint"/ OR Exp "Hip")) | 41532 |
| ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)).ti OR ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR "degenerative arthrit*" OR "degenerative joint disease*") AND (knee OR knees OR hip)).kf | 18059 |
| ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)).ti,ab limited to "pubmed not medline" | 3794 |
| <i>1 OR 2 OR 3</i> | 50379 |
| Intervention: group education | |
| Patient Education as Topic/ OR Self-Help Groups/ OR Self Care/ OR Group Processes/ (Osteoarth* AND (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)).ti | 124230 |
| (Osteoarth* ADJ6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)).ti,ab,kw | 425 |
| <i>5 OR 6 OR 7</i> | 643 |
| | 124847 |
| Combined sets & limits | |
| <i>4 AND 8</i> | 687 |
| 9 limited to ((danish or english or norwegian or swedish) and "therapy (maximizes sensitivity)") | 358 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Fernandes, L, Storheim, K, Sandvik, L, Nordsletten, L, Risberg, MA. Efficacy of patient education and supervised exercise vs patient education alone in patients with hip osteoarthritis: a single blind randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:1237-43.
2. da Silva, FS, de Melo, FE, do Amaral, MM, Caldas, VV, Pinheiro, IL, Abreu, BJ, et al. Efficacy of simple integrated group rehabilitation program for patients with knee osteoarthritis: Single-blind randomized controlled trial. *J REHABIL RES DEV*. 2015; 52:309-22.
3. McKnight, PE, Kastle, S, Going, S, Villanueva, I, Cornett, M, Farr, J, et al. A comparison of strength training, self-management, and the combination for early osteoarthritis of the knee. *Arthritis care & research*. 2010; 62:45-53.

Rad: A3:0

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Akupunktur med eller utan elstimulering

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Personer med artros i knä kan få problem med smärta och funktionsnedsättning. Akupunktur har sitt ursprung i traditionell kinesisk medicin och syftar till att behandla symtom genom att införa mycket tunna nålar vid specifika punkter på kroppen. Vi har endast inkluderat studier vi bedömer botten i den traditionella kinesiska medicinen och exkluderat studier av till exempel dry needling, som har en annan förklaringsmodell. Akupunktur med elstimulering går till på samma sätt som traditionell akupunktur men med tillägg av elektrisk stimulering av nålarna. Vi benämner båda traditionell akupunktur och akupunktur med elstimulering som *akupunktur* i texten.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä ger akupunktur jämfört med sham-akupunktur

- möjligen en liten smärtlindring (MD = -0,95 poäng (95 % KI -1,57 till -0,33)) efter åtta veckor (låg tillförlitlighet)
- möjligen en obetydlig förbättring av funktion (MD = -1,22 poäng (95 % KI, -2,44 till 0) efter 26 veckor (låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på funktion vid knäartros efter åtta veckor (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på livskvalitet vid knäartros efter 12 veckor (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på smärta vid knäartros efter 26 veckor (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på livskvalitet vid knäartros efter ett år (mycket låg tillförlitlighet).

[Här beskriver du om effekten för ett enskilt effektmått alternativt flera effektmått sammantaget är kliniskt relevant eller inte.]

Den skala som använts för smärtlindring är WOMAC underskala smärta. Skalan kan ha värden mellan 0 och 20 där lägre värden innebär mindre smärta. Det finns många olika värden som anges som kliniskt relevant skillnad, men en skillnad i effekt på ungefär ett skalsteg räknas ändå som liten.

Den skala som använts för funktion är WOMAC underskala funktion. Skalan kan ha värden mellan 0 och 68 där lägre värden innebär större funktion.

Det finns många olika värden som anges som minsta kliniskt relevanta skillnad men en skillnad i effekt på drygt ett skalsteg räknas ändå som obetydlig.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Åtta randomiserade kontrollerade studier (RCT) rapporterade biverkningar som innefattade mindre blåmärken, blödning eller smärta vid nålinsättningsställena.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt publicerad år 2010 [1] samt en randomiserad kontrollerad studie publicerad år 2014 [2]. Översikten innehåller 16 studier med totalt 3 489 patienter. Tolv studier undersökte endast artros i knä, en inkluderade patienter med artros i knä eller höft, och tre inkluderade endast patienter med artros i höft. Ungefär två tredjedelar av patienterna i studierna om artros i knä var kvinnor. Elva studier kunde inkluderas i metaanalyser. Författarna inkluderade endast studier med en minsta uppföljningstid på sex veckor. Medelåldern i alla studier var över 60 år och i genomsnitt hade patienterna haft artrossmärta i minst fem år. Åtta av studierna använde sham-akupunktur som kontroll. Resultaten redovisades på kort tid (ungefär åtta veckor) och på lång tid (26 veckor).

I studien av Hinman och medförfattare ingick 282 patienter, varav 140 var relevanta för frågeställningen. Patienterna var över 50 år, hade haft smärta av knäartros i minst tre år och kände av smärtan flertalet dagar. Ungefär hälften var kvinnor. Resultaten redovisades på kort tid (12 veckor) och lång tid (1 år). Slutsatserna baserades på 1 773 personer för smärta vid 8 veckor, 1 767 personer för funktion vid 8 veckor och 1 399 personer för smärta och funktion vid 26 veckor. Slutsatserna för utfallen smärta och funktion vid 1 år och fysisk och psykisk livskvalitet baserades på 140 personer.

[Här anger du studier som exkluderats efter läsning i fulltext som känns viktiga att visa att man värderat. Ge också en kort motivering varför.]

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.] Enligt databasen ClinicalTrial.gov pågår eller planeras tretton studier som ämnar undersöka effekten av akupunktur vid artros i knä.

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning februari 2018 (SÖ) och oktober 2018 (RCT)

| Beskrivning | Antal SÖ | Antal RCT |
|---|----------|-----------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO. | 4 011 | 871 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå. | 4 | 73 |
| SÖ/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget | 1 | 1 |

RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk översikt

Tabellering av inkluderade studier

| Författare. år. referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---------------------------|------------------------------------|---|---|---|---|--------------|--|-----------|
| Manheimer et al, 2010 [1] | Systematic review including 16 RCT | n=3 489 Mean age: over 60 years Women: about two-thirds 12 RCTs included only people with osteoarthritis of the knee. 1 included a mix of people with osteoarthritis of the hip and knee, and 3 includes only people with osteoarthritis of the hip. | I: acupuncture K: sham (10 RCT) 5 RCTs used flexible formula for selecting acupuncture points. 10 RCTs used set formula. In one RCT the person performing acupuncture decided on the acupoints for each individual patient 5 RCTs used electroacupuncture in all or some of the patients | WOMAC pain subscale Acupuncture vs sham Follow-up 8 weeks Change from baseline SMD: -0.29 (95% CI. -0.48 to -0.10) (8 RCTs. n=1773) WOMAC pain subscale Acupuncture vs sham Follow-up 26 weeks Change from baseline SMD: -0.10 (95% CI -0.21 to 0.01) (4 RCTs, n=1399) | WOMAC function subscale Acupuncture vs sham Follow-up 8 weeks Change from baseline SMD: -0.29 (95% CI. -0.49 to -0.08) (8 RCTs. n=1767) WOMAC function subscale Acupuncture vs sham Follow-up 26 weeks Change from baseline SMD: -0.11 (95% CI -0.22 to 0.00) (4 RCTs. n=1398) | | Unclear (SR) Assessed by SBU using AMSTAR. The authors assessed the risk of bias for the included studies to be low. | |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|--|--|--|--|--|---|---|
| Hinman et al, 2014, [2] | RCT | <p>Mean duration of knee osteoarthritis pain of at least 5 years</p> <p>282 patients >50 years with chronic knee pain</p> <p>Knee pain >3 months most days 4 or more of 10 on NRS morning stiffness <30 minutes</p> | <p>I: A combined Western and traditional Chinese medicine style of acupuncture</p> <p>C: sham laser acupuncture</p> <p>Twenty-minute treatments were delivered once or twice weekly for 12 weeks, with 8 to 12 sessions in total permitted</p> | <p><u>Follow-up 12 weeks</u></p> <p>NRS – (0–10, higher=worse) MD: –0.4 (95% CI –1.2 to 0.4) p=0.34</p> <p>Average pain on walking NRS MD: –0.5 (95% CI –1.4 to 0.3) p=0.22</p> <p>Average pain on standing NRS MD: 0.0 (95% CI –0.8 to 0.8) p=0.93</p> <p>WOMAC pain subscale (0–20) MCID ≥12% improvement from baseline MD: –0.1 (95% CI –1.4 to 1.1) p=0.83</p> | <p><u>Follow-up 12 weeks</u></p> <p>WOMAC function subscale (0–68) MCID 6 units MD: –1.7 (95% –6.1 to 2.6) p=0.43</p> <p>Average daily activity restriction over the previous week (NRS. 0–10, higher=worse) MD: 0.1 (95% CI –0.8 to 1.1) p=0.78</p> | <p><u>Follow-up 12 weeks</u></p> <p>Assessment of Quality of Life instrument version 2 (–0.04 to 1.00 (higher = better) MCID. 0.06 units MD: –0.01 (95% CI –0.07 to 0.04) p=0.64</p> <p>Mental component SF-12. 0–100 (higher=better). MCID ≥12% improvement from baseline MD: –1.1 (95% CI –4.8 to 2.7) p=0.57</p> <p>Physical component SF-12. 0–100 (higher=better). MCID ≥12% improvement from baseline MD: 1.8 (95% CI –2.0 to 5.6) p=0.35</p> | <p>Assessed by SBU</p> <p>RoB2: some concerns:</p> <p>Randomisation</p> <p>Adherence</p> <p>Outcome Measurement</p> | <p>All estimated mean difference (MD) are adjusted for baseline values</p> <p>Participants completed questionnaires at baseline, 12 weeks and 1 year</p> <p>Other outcomes were average pain on walking etc and are not included in the table</p> |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|------------|---|--|--|--|----------------------------------|-----------|
| | | | | <p>Follow-up 1 year NRS – (higher=worse) MD: -0.1 (95% CI -1.1 to 1.0) p=0.91</p> <p>Average pain on walking NRS MD: -0.2 (95% CI -1.3 to 0.8) p=0.65</p> <p>Average pain on standing NRS MD: 0.2 (95% CI -1.0 to 1.3) p=0.79</p> <p>WOMAC pain subscale (0-20) MCID ≥12% improvement from Baseline MD: -1.0 (95% CI -3.0 to 0.9) p=0.29</p> | <p>Follow-up 1 year WOMAC function subscale (0-68) MCID 6 units MD: -2.0 (95% CI -7.7 to 3.7) p=0.49</p> <p>Average daily activity restriction over the previous week (NRS, 0-10, higher=worse) MD: -0.8 (95% CI -1.8 to 0.3) p=0.16</p> | <p>Follow-up 1 year Assessment of Quality of Life instrument version 2 (-0.04 to 1.00, higher=better, MCID, 0.06 units) MD: -0.01 (95% CI -0.07 to 0.06) p=0.83</p> <p>Mental component SF-12, 0-100 (higher=better), MCID ≥12% improvement from baseline MD: -0.6 (95% CI -5.6 to 4.4) p=0.81</p> <p>Physical component SF-12, 0-100 (higher=better), MCID ≥12% improvement from baseline MD: 3.0 (95% CI -1.4 to 7.4) p=0.18</p> | | |

CI = confidence interval; MD = mean difference; RCT = randomised controlled trial SMD = standard mean difference

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---|--------------------------------------|--|--|
| Smärta korttid (8 veckor) WOMAC pain (0-20) Högre=sämre | 1 773 (1) [1] | -2,66 poäng | 0,95 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (1,57 till 0,33 poäng lägre) | ⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet | -2 Risk för snedvridning ^{a,b} | Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten. |
| Smärta långtid (26 veckor) WOMAC pain (0-20) Högre=sämre | 1 399 (1) [1] | -2,92 poäng | 0,36 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (0,76 poäng lägre till 0,04 poäng högre) | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | -2 Risk för snedvridning ^{a,b} -1 precision ^c | Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten. |
| Funktion korttid (8 veckor) WOMAC function (0-68) Högre=sämre | 1 767 (1) [1] | -7,68 poäng | 2,8 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (6,1 poäng lägre till 2,6 poäng högre) | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | -2 Risk för snedvridning ^{a,b} -1 precision ^c | Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten. |

| Effektått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|--------------------------------------|---|--|
| Funktion långtid (26 veckor) WOMAC function (0-68) Högre=sämre | 1 399 (1)[1] | -9,94 poäng | 1,22 poäng lägre i interventionsgruppen (2,44 poäng lägre - 0) | ⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet | -2 Risk för snedvridning ^{a,b} | Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten. |
| Livskvalitet fysisk korttid (12 veckor) SF-12 (0-100) Högre=bättre | 122 (1) [2] | | 1,8 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (1,2 poäng lägre till 5,6 poäng högre) | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | -3 precision ^{c,d} | |
| Livskvalitet psykisk korttid (12 veckor) SF-12 (0-100) Högre=bättre | 122 (1)[2] | | 1,1 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (4,8 poäng lägre till 2,7 poäng högre) | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | -3 precision ^{c,d} | |
| Livskvalitet fysisk långtid (1 år) SF-12 (0-100) Högre=bättre | 110 (1) [2] | | 3,0 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (1,4 poäng lägre till 7,4 poäng högre) | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | -3 precision ^{c,d} | |
| Livskvalitet psykisk långtid (1 år) SF-12 (0-100) Högre=bättre | 110 (1) [2] | | 0,6 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (5,6 poäng lägre till 4,4 poäng högre) | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | -3 precision ^{c,d} | |

^aOklart vilka resultat som används i metaanalysen

^bInterventioner skiljer sig åt mellan studier. Kontrollbehandling skiljer sig åt mellan studier

^cKonfidensintervallet innehåller värden som kan innebära både ökning och minskning

^dEn liten studie

Litteratursökning

Systematiska översikter
Cochrane Library via Wiley 25 January 2018
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|---|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 2. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 3. 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| 4. | CDSR/5 5 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/16 1 EED/22 9 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion :ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Uppdatering 14 maj 2019 gav 199 unika träffar

Embase via Elsevier 3 February 2018
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-----------------|
| Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 65,932 |
| 2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease'):kw,ti | 80,276 |
| 3. 1 OR 2 | 100,671 |
| 4. (femoroacetabular NEXT/1 impingement*) | 3,371 |
| 5. 3 OR 4 | 102,738 |
| Systematic review | |
| 6. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 385,831 |
| Limits | |
| 7. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,99</u> |
| 8. [review]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim | <u>6</u> |
| Combined sets | |
| 9. 5 AND 6 | 3,308 |
| 10. 9 NOT 7 | 3,280 |
| 11. 10 AND 8 | 1,040 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Uppdatering 13 maj 2019 gav 215 träffar

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 3. 1 OR 2 | 77617 |
| 4. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | <u>12773</u> |
| 5. 3 OR 4 | <u>82501</u> |
| Study types: Systematic review | |
| 6. systematic[sb] | <u>351086</u> |
| Limits | |
| 7. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine | <u>5562447</u> |

[Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))

| | | |
|----------------------|--|-------------|
| 8. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | | |
| 9. | 5 AND 6 | 2934 |
| 10. | 12 NOT 7 | 2846 |
| 11. | 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh:NoExp] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 58,365 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term]) | 57,359 |

| | | |
|--|---|-----------|
| | Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term]) | |
| 3. | 1 OR 2 | 85,052 |
| 4. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 15,072 |
| 5. | 3 OR 4 | 90,665 |
| 6. | femoroacetabular impingement*[Title/Abstract] OR femoroacetabular impingement*[Other Term] | 2,136 |
| 7. | 3 OR 5 OR 6 | 91,717 |
| Study types: Systematic review, meta-analysis | | |
| 8. | systematic[sb] ¹ | |
| 9. | ((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [sb] OR systematic review[pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR (meta-anal*[tiab] OR metaanal*[tiab]) | 237,598 |
| Limits | | |
| 10. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5,803,036 |
| 11. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | | |
| 12. | 7 AND 8 | 2,889 |
| 13. | 11 NOT 9 | 2,815 |
| 14. | 12 AND 10 | 2,731 |

¹ Search Strategy Used to Create the Systematic Reviews Subset on PubMed 2017 to 2018 – used before updating date: 02 February 2018

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Primärstudier

Cochrane Library via Wiley 30 October 2018

Title: rad A3:0 Akupunktur med eller utan elstimulering

(Vilken effekt har akupunktur på smärta, fysisk funktion, livskvalitet hos personer med artros i knä.)

Uppdaterad sökstrategi av Manheimer et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis; Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 January 2010

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh arthritis] OR [mh osteoarthritis] OR [mh "joint diseases"] OR [mh arthralgia] | 16,733 |
| 2. (arthritis OR osteoarth* OR osteo-arth* OR arthros* OR (degenerative NEXT arthrit*) OR "joint disease*" OR gonarthros* OR arthralgia):ti OR (arthritis OR osteoarth* OR osteo-arth* OR arthros* OR (degenerative NEXT arthrit*) OR "joint disease*" OR gonarthros* OR arthralgia):kw | 28,129 |
| 3. 1 OR 2 | 32,031 |

| Intervention: acupuncture | | |
|----------------------------------|--|---|
| 4. | [mh acupuncture] OR [mh "acupuncture therapy"] OR [mh electroacupuncture] OR [mh moxibustion] OR [mh "medicine, oriental traditional"] | 5061 |
| 5. | (acupuncture OR auriculotherapy OR electroacupuncture OR moxibustion):ti | 11,631 |
| 6. | 4 OR 5 | 11,966 |
| Combined sets | | |
| 7. | 3 AND 6 | 579 |
| 8. | (7 AND 2007_2018) NOT (pubmed:an OR embase:an) = 89 | CDSR/5 PROT O/O Trials/8 4 CRM/O |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 30 October 2018

Title: rad A3:0 Akupunktur med eller utan elstimulering

(Vilken effekt har akupunktur på smärta, fysisk funktion, livskvalitet hos personer med artros i knä.)

Uppdaterad sökstrategi av Manheimer et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis; Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 January 2010

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoarthritis | |
| 1. 'arthritis'/de OR 'osteoarthritis'/exp | 182,309 |
| 2. (osteoarthritis OR 'joint diseases' OR arthralgia or 'joint pain' or 'chronic joint symptoms' OR gonarthrosis or osteoarthrosis or ostoarthrosis or 'degenerative arthritis'):ti,ab,kw | 108,198 |
| 3. 1 OR 2 | |
| Intervention: acupuncture | |
| 4. 'acupuncture'/exp OR 'acupuncture analgesia'/exp OR 'electroacupuncture'/exp OR 'traditional medicine'/exp | 116,864 |
| 5. (acupuncture OR auriculotherapy OR electroacupuncture OR moxibustion OR 'traditional medicine'):ti,ab,kw | 47,515 |
| 6. 4 OR 5 | 126,956 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials | |
| 7. ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de) OR (('randomi?ed controlled' NEXT/1 trial*) OR rct OR randomly OR 'random allocation' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR placebo*):ti,ab | 2,267,509 |
| Combined sets | |
| 8. 3 AND 6 | 3,347 |
| 9. 8 AND 7 | 1,254 |
| 10. 9 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2007-2018]/py | 733 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 30 October 2018

Title: A3:0 Akupunktur med eller utan elstimulering

Vilken effekt har akupunktur på smärta, fysisk funktion, livskvalitet hos personer med artros i knä.

Uppdaterad sökstrategi av Manheimer et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis; Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 January 2010

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoarthritis | |
| 1. arthritis/ or exp osteoarthritis/ or joint diseases/ or arthralgia/ | 115,962 |
| 2. (arthritis or osteoarthritis or joint pain or chronic joint symptoms or gonarthrosis or osteoarthrosis or ostoarthrosis or degenerative arthritis or joint diseases or arthralgia).mp. | 297,816 |
| 3. 1 OR 2 | 297,816 |
| Intervention: acupuncture | |
| 4. Acupuncture/ or exp Acupuncture Therapy/ or moxibustion/ or electroacupuncture/ or medicine, oriental traditional/ or medicine, chinese traditional/ | 37,981 |
| 5. acupuncture.mp. or acupuncture therapy.mp. or auriculotherapy.mp. or electroacupuncture.mp. or moxibustion.mp or Oriental Traditional Medicine.mp. or Chinese traditional medicine.mp. | 28,458 |
| 6. 4 or 5 | 43,761 |
| Study design | |
| 7. clinical trial.pt. or randomized.ab. or randomized controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or placebo.ab. or exp clinical trial/ or randomly.ab. or trial.ti. | |
| Combined sets & limits | |
| 8. 3 AND 6 | 1,475 |
| 9. 8 AND 7 | 566 |
| 10. 9 AND (yr="2007 - 2019" and (danish or english or norwegian or swedish))) | 263 |
| 11. 10 NOT (animals/ not humans/) | 251 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term) .mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010:CD001977.
2. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, Relf I, Forbes A, Crossley KM, et al. Acupuncture for chronic knee pain a randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association 2014;312:1313-1322.
-20.

Rad: A3:3

Tillstånd: Artros i knä eller höft¹

Åtgärd: Manuell terapi som enskild behandling²

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är en symtomgivande sjukdom av långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Smärta och nedsatt funktion är vanligt, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och förbättra funktionen. Manuell terapi definieras i vår frågeställning som en behandlingsteknik där ledmobilisering eller manipulation ingår. Massageterapi ingår inte i frågeställningen.

Vilken effekt har åtgärden?

- Det går inte att bedöma effekten av antero-posterior mobilisering som monoterapi på smärta och funktion vid knäartros (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma effekten av myofascial manipulation och mobilisering som monoterapi på smärta vid knäartros (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier som undersöker effekten av antero-posterior mobilisering som monoterapi på livskvalitet.

Det saknas studier som undersöker effekten av myofascial manipulation och mobilisering som monoterapi på funktion och livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

Vi har identifierat fem systematiska översikter där manuell terapi jämförs med olika kontrollalternativ [1-5]. Från översikterna har vi bedömt att två randomiserade kontrollerade studier var relevanta utifrån PICO [6, 7]. Vi har exkluderat de övriga studierna i de systematiska översikterna eftersom kriterierna för PICO inte var uppfyllda. I de flesta studierna undersöktes effekten av manuell terapi som *tillägg* till fysisk aktivitet och inte som monoterapi. Vi exkluderade även studier där manuell terapi jämfördes med läkemedel eller akupunktur samt studier med massageterapi som intervention.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Artros i knä."

² Originalbenämning vid bearbetning "Manuell terapi som *monoterapi*".

I studien av Moss och medarbetare från 2007 studerades effekten av antero-posterior mobilisering av knäled (tibiofemoral) hos 38 personer med knäartros [6]. Interventionen jämfördes med både manuell kontakt och ingen kontakt med utfallsmåtten smärta och funktion.

Pollard och medarbetare undersökte ett eget utvecklat protokoll av manuell terapi för knä i en randomiserad kontrollerad studie från 2008 [7]. Interventionen som omfattade både mobilisering och manipulering, jämfördes med manuell kontakt utan direkt kraftpåverkan. I studien ingick 43 personer med artros i knä och utfallsmåttet var smärta.

Vi gjorde en kompletterande litteratursökning för att hitta eventuella primärstudier som publicerats efter översikternas sista sökdatum (september 2016). Inga studier hittades som uppfyllde de uppställda kriterierna för PICO.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. Vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) identifierades en relevant studie. I studien, som hade genomförts i Saudiarabien, studerades effekten av mobilisering (mobilization with movement) på smärta och funktion jämfört med sham-mobilisering (NCT02865252).

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning februari 2018 (SÖ) och december 2018 (RCT)

| Beskrivning | Antal (sökningar SÖ) | Antal (kompletterande sökningar för RCT) |
|--|----------------------|--|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 011 | 1 976 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå | | 7 |
| SÖ/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget | (5) 2 relevanta RCT | 0 |

PICO = population intervention control outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk översikt

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|---|---|---|---|--------------|----------------------------------|---|
| Moss et al 2007 [6] | RCT | N=38 Mean age: 65.3 years (SD 11; range 40–87) Female: 66% Diagnosis: Fulfilling the American College of Rheumatology classification for knee osteoarthritis (classification-tree format) | Arm 1: Anteroposterior (AP) mobilization of the tibiofemoral joint Arm 2: Manual contact (same as Arm 1 but without movement) Arm 3: No manual contact | WOMAC pain (0 to 20, higher=worse) % difference pre- to posttest (24 h before and after intervention) Arm 1: –0.50 (95% CI, –0.99 to 3.42) Arm 2: –0.84 (95% CI, –1.46 to 0.22) Arm 3: –0.42 (95% CI, –0.95 to 0.11) "No significant difference between conditions" | TUG (seconds, less=better) % difference pre- to posttest Arm 1: –0.51 (95% CI, –3.51 to 3.41) Arm 2: –0.11 (95% CI, –2.20 to 1.98) Arm 3: 3.87 (95% CI, 1.74 to 6.00) "The difference between treatment and | | Medium* | Included in AHRQ 2012 [4] The purpose of this study was to investigate the <i>immediate effect</i> of passive knee joint mobilization on measures of pain and function |

| | | | | | | | |
|------------------------|-----|---|---|---|---|------|---------------------------|
| Pollard et al 2008 [7] | RCT | N=43 Mean age: Intervention group: 56.5 years Control group: 54.6 years Female: 33% Diagnosis: Radiographs and medical diagnosis as per Forman et al (1983) | Intervention: Myofascial mobilization and manipulation Control: Non-forceful manual contact to the knee followed by interferential therapy set at zero. 3 treatments per week for 2 consecutive weeks | VAS (0–10 cm, higher=worse) Changes between intervention and control group: Pre-test 0.2 (95% CI, -1.1 to 1.5) Post-test 1.1 (95% CI, 0.1 to 2.2) | manual contact control was not statistically significant" | Low* | Included in AHRQ 2012 [4] |
|------------------------|-----|---|---|---|---|------|---------------------------|

C=control; h=hours; I=intervention; KL=Kellgren and Lawrence; NR=not reported; RCT=randomised controlled trial; SR=systematic review; TUG=Timed Up and Go; UC= usual care; VAS=Visual Analogue Scale; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

* Assessment of methodological risk of bias was performed by the authors of the AHRQ-report [4]

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Jämförelse | Antal delta-gare (antal studier, samt referens] | Effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|---|--|----------------------------------|---|--|
| Smärta WOMAC pain (skala 0–20, lägre=bättre) | I: Antero-posterior mobilisering K: Manuell kontakt utan rörelse | 38 (1) [6] | % skillnad före och efter behandling I: -0,50 (95 % KI, -0,99 till 3,42) K: -0,84 (95 % KI, -1,46 till 0,22) | ⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet | -1 risk för snedvridding ¹ -2 precision ² -1 överförbarhet ^{3,4} | |
| | I: Antero-posterior mobilisering K: Ingen manuell kontakt | 38 (1) [6] | % skillnad före och efter behandling I: -0,50 (95 % KI, -0,99 till 3,42) K: -0,42 (95 % CI, -0,95 to 0,11) | ⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet | -1 risk för snedvridding ¹ -2 precision ² -1 överförbarhet ^{3,4} | |
| VAS (skala 0–10, lägre=bättre) | I: Myofascial manipulation och mobilisering K: Icke-kraftfull manuell kontakt | 43 (1) [7] | MD=1,1 (95 % KI, 0,1 till 2,2) | ⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet | -2 precision ² -1 överförbarhet ³ | I genomsnitt 1,1 poäng lägre för personer i interventionsgruppen |
| Funktion TUG-test (sekunder, färre=bättre) | I: Antero-posterior mobilisering K: Manuell kontakt utan rörelse | 38 (1) [6] | % skillnad före och efter behandling I: -0,51 (95 % KI, -3,51 till 3,41) K: -0,11 (95 % KI, -2,20 till 1,98) | ⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet | -1 risk för snedvridding ¹ -2 precision ² -1 överförbarhet ^{3,4} | |
| | I: Antero-posterior mobilisering K: Ingen manuell kontakt | 38 (1) [6] | % skillnad före och efter behandling I: -0,51 (95 % KI, -3,51 till 3,41) K: 3,87 (95 % KI, 1,74 till 6,00) | ⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet | -1 risk för snedvridding ¹ -2 precision ² -1 överförbarhet ^{3,4} | |

I=interventionsgrupp; K=kontrollgrupp; TUG=Timed up and go; VAS=Visuell analog skala; WOMAC=The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

¹avdrag för risk för snedvridning: ingen ITT-analys

²avdrag för precision: breda konfidensintervall

³avdrag för överförbarhet: få studiedeltagare försvårar generalisering av resultat till större population

⁴avdrag för överförbarhet: utfallen mättes 5 minuter efter avslutad behandling vilket försvårar generalisering av resultat till andra, mer relevanta, tidpunkter

Litteratursökning

Systematiska översikter

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| ostearth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| | CDSR/55 |
| | DARE/746 |
| | Central/ |
| | 12460 |
| | CRM/57 |
| | HTA/161 |
| | EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|---------------|
| Osteoarthritis | |
| 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| (ostearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |

| | |
|---|------------------|
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR over-view)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,996</u> |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3356 |
| 7 NOT 5 | 3327 |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 1 OR 2 | 77617 |
| ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | <u>12773</u> |
| 3 OR 4 | <u>82501</u> |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | <u>351086</u> |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | <u>5562447</u> |

Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish

| Combined sets | |
|-----------------|-------------|
| 5 AND 6 | 2934 |
| 12 NOT 7 | 2846 |
| 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Randomiserade kontrollerade studier

Cinahl via EBSCO 7 december 2018

Title: Manuell terapi: knä och höft

Sökstrategin är baserad och redigerad med utgångspunkt i:

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. (Prepared by the RAND Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00010-I.) AHRQ Publication No.17-EHC011-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2017. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER190>.

och

Wang Q, Wang TT, Qi XF, Yao M, Cui XJ, Wang YJ, Liang QQ(1). Manual Therapy for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis Pain Physician. 2015 Nov;18(6):E1005-20

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis Knee | |
| MH "Osteoarthritis, Knee" OR MH "Knee Pain+" | 11,498 |
| ((MH "Osteoarthritis" OR MH "Arthralgia" OR MH "Chronic Pain") OR TI(osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR "chronic pain" OR "joint pain")) OR AB(osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR "chronic pain" OR "joint pain")) AND ((MH "Knee" OR MH "Knee Joint+") OR TI(knee OR knees OR patellofemoral OR patello-femoral) OR AB(knee OR knees)) OR TI ("knee pain" OR patellofemoral OR patello-femoral) OR AB ("knee pain" OR patellofemoral OR patello-femoral) | 17,250 |
| 1 OR 2 | 20,908 |
| Population: Osteoarthritis Hip | |
| MH "Osteoarthritis, Hip" | 3,301 |

| | |
|---|------------|
| ((((MH "Osteoarthritis" OR MH "Arthralgia" OR MH "Chronic Pain") OR TI(osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain") OR AB(osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain"))) AND ((MH "Hip" OR MH "Hip Joint" OR TI("hip" OR "hips" OR "coxa" OR "coxas" OR acetabulofemoral* OR "articulatio coxae") OR AB("hip" OR "hips" OR "coxa" OR "coxas" OR acetabulofemoral* OR "articulatio coxae"))) OR TI(coxarthr*) OR AB(coxarthr*)) | 5,446 |
| 4 OR 5 | 6,840 |
| Intervention: Manual therapy | |
| MH "Physical Therapy" OR MH "Exercise" OR MH "Manual Therapy+" OR MH "Chiropractic+" OR MH "Manipulation, Orthopedic" OR MH "Manipulation, Osteopathic" OR MH "Structural-Functional-Movement Integration" OR MH "Rolfing" OR MH "Trager Method" OR MH "Hellerwork" OR MH "Feldenkrais Method" OR MH "Alexander Technique" OR MH "Massage+" OR MH "Myofascial Release" OR MH "Reflexology" OR MH "Vibration" OR MH "Acupressure" OR MH "Shiatsu" OR MH "Tui Na" OR MH "Alternative Therapies" | 142,089 |
| TI(((hip OR knee* OR joint*) N5 (mobilization* OR "physical therapy" OR "physical therapies" OR exercise*)) OR (musculoskeletal N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR (manual N3 therap*) OR (manipulation* N3 (adjust* OR therap*)) OR (orthopedic N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR (chiropractic* N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR (osteopathic* N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR "soft tissue therapy" OR "soft tissue therapies" OR acupressure* OR shiatsu OR shiatzu OR "Zhi Ya" OR "Chih Ya" OR massage* OR "zone therapy" OR "zone therapies" OR reflexology OR rolfing OR bodywork* OR (orthopedic* W1 manipulation*) OR "CPM therap*" OR "trager" OR hellerwork OR (feldenkrais N2 (method* OR techniq* OR therap*)) OR (Alexander N2 (method* OR techniq* OR therap*)) OR vibration* OR myofascial OR "muscle energy technique*" OR "trigger point*" OR "proprioceptive neuromuscular facilitation*" OR "cyriax friction*" OR "lomilomi" OR "lomi-lomi" OR "amma" OR "ammo" OR effleurage OR petrissage OR "hacking" OR tapotement OR "complementary therap*" OR "complementary medicine" OR "alternative medicine" OR "Tui Na" OR "Tuina") OR AB((hip OR knee* OR joint*) N5 (mobilization* OR "physical therapy" OR "physical therapies" OR exercise*)) OR (musculoskeletal N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR (manual N3 therap*) OR (manipulation* N3 (adjust* OR therap*)) OR (orthopedic N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR (chiropractic* N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR (osteopathic* N3 (manipulation* OR adjustment* OR therap*)) OR "soft tissue therapy" OR "soft tissue therapies" OR acupressure* OR shiatsu OR shiatzu OR "Zhi Ya" OR "Chih Ya" OR massage* OR "zone therapy" OR "zone therapies" OR reflexology OR rolfing OR bodywork* OR (orthopedic* W1 manipulation*) OR "CPM therap*" OR "trager" OR myofascial OR "muscle energy technique*" OR "trigger point*" OR "proprioceptive neuromuscular facilitation*" OR "cyriax friction*" OR "lomilomi" OR "lomi-lomi" OR "amma" OR "ammo" OR effleurage OR petrissage OR "hacking" OR tapotement OR "complementary therap*" OR "complementary medicine" OR "alternative medicine" OR "Tui Na" OR "Tuina") | 49,666 |
| 7 OR 8 | 157,070 |
| Combined sets | |
| 3 AND 9 | 2,284 |
| 6 AND 9 | 614 |
| Combined sets | |
| 10 AND Limiters - Published Date: 20160101-20181231; Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 548 |
| 12 AND 13 =1,014 AND Published Date: 20140101-20181231; Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 209 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley7 december 2018

| Search terms | Items found |
|---|---------------------|
| Population: Osteoarthritis Knee | |
| [mh "osteoarthritis, knee"] | 3,268 |
| ((([mh osteoarthritis] OR [mh arthralgia] OR [mh "chronic pain"]) OR (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain"):ti,ab,kw) AND ([mh knee] OR [mh "Knee Joint"] OR (knee OR knees:ti,ab,kw)) | 8,226 |
| (patellofemoral OR "patello-femoral"):ti,ab,kw | 3,298 |
| 1 OR 2 OR 3 | 8,647 |
| Population: Osteoarthritis Hip | |
| [mh "osteoarthritis, hip"] | 835 |
| ((([mh osteoarthritis] OR [mh arthralgia] OR [mh "chronic pain"]) OR (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain"):ti,ab,kw) AND ([mh hip] OR [mh "Hip Joint"] OR (hip OR hips OR coxa OR coxas OR acetabulofemoral* OR "articulatio coxae":ti,ab,kw)) | 2,792 |
| coxarthr*:ti,ab,kw | 137 |
| 5 OR 6 OR 8 | 2,846 |
| Intervention: Manual therapy | |
| [mh "physical therapy modalities"] OR [mh "exercise movement techniques"] OR [mh "exercise therapy"] OR [mh "musculoskeletal manipulations"] OR [mh "manipulation, chiropractic"] OR [mh "manipulation, osteopathic"] OR [mh "manipulation, orthopedic"] OR [mh "therapy, soft tissue"] OR [mh acupressure] OR [mh massage] OR [mh "motion therapy, continuous passive"] OR [mh vibration] OR [mh "complementary therapies"] | 35,699 |
| ((hip OR hips OR knee OR knees OR joint OR joints) AND (mobilization* OR mobilisation* OR "physical therapy" OR exercise* OR physiotherap*)):ti,ab,kw OR ((musculoskeletal NEAR/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (manual NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (manipulati* NEXT/3 therap*) OR (orthopedic NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (chiropractic NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (osteopathic NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR "soft tissue therapy" OR "soft tissue therapies" OR acupressure* OR shiatsu OR Shiatzu OR "Zhi Ya" OR "Chih Ya" OR massage* OR (zone NEXT therap*) OR reflexology OR rolfing OR bodywork OR (CPM NEXT therap*) OR trager OR vibration* OR myofascial OR "muscle energy technique" OR "muscle energy techniques" OR (trigger NEXT point*) OR "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR (cyriax NEXT friction*) OR lomilomi OR "lomi-lomi" OR amma OR ammo OR effleurage OR petrissage OR hacking OR tapotement OR (complementary NEXT therap*) OR (complementary NEXT medicine) OR (alternative NEXT medicine) OR "Tui Na" OR Tuina):ti,ab,kw) | 21,266 |
| 9 OR 10 | 49,954 |
| Combined sets | |
| 4 AND 11 AND with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Dec 2018, in Cochrane Reviews and Trials = 1,218 | CDSR/16 Central/785 |
| 8 AND 11 AND with Publication Year from 2014 to 2018, with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Dec 2018, in Trials = 332 | CDSR/5 Central/92 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 6 december 2018

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis Knee | |
| 'knee osteoarthritis'/exp | 28,787 |
| ((('osteoarthritis'/exp OR 'arthralgia'/exp OR 'chronic pain'/exp OR osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis*:ab,ti OR osteoarthros*:ab,ti OR 'degenerative arthritides':ab,ti OR 'degenerative arthritis':ab,ti OR arthralgia:ab,ti OR 'joint pain':ab,ti OR polyarthralgia*:ab,ti OR 'chronic pain':ab,ti) AND ('knee'/exp OR knee:ab,ti OR knees:ab,ti)) OR "knee pain":ab,ti OR (patellofemoral NEAR/3 pain):ab,ti OR (patello NEXT/2 femoral NEXT/2 pain):ab,ti | 54,052 |
| 1 OR 2 | 57,848 |
| Population: Osteoarthritis Hip | |
| 'hip osteoarthritis'/exp | 10,597 |
| ((('osteoarthritis'/exp OR 'arthralgia'/exp OR 'chronic pain'/exp OR osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis*:ab,ti OR osteoarthros*:ab,ti OR 'degenerative arthritides':ab,ti OR 'degenerative arthritis':ab,ti OR arthralgia:ab,ti OR 'joint pain':ab,ti OR polyarthralgia*:ab,ti OR 'chronic pain':ab,ti) AND ('hip'/exp OR hip*:ab,ti OR hips:ab,ti OR coxa:ab,ti OR coxas:ab,ti OR acetabulofemoral*:ab,ti OR "articulatio coxae":ab,ti)) OR coxarthr*:ab,ti | 27,811 |
| 4 OR 5 | 29,255 |
| Intervention: Manual therapy | |
| 'physiotherapy'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'manipulative medicine'/de OR 'musculoskeletal manipulation'/de OR 'chiropractic manipulation'/de OR 'osteopathic manipulation'/de OR 'acupressure'/de OR 'Shiatsu'/de OR 'Tui Na'/de OR 'manipulative medicine'/exp OR 'bodywork'/exp OR 'Alexander technique'/de OR 'Feldenkrais method'/de OR 'rolfing'/de OR 'chiropractic'/exp OR 'craniosacral therapy'/exp OR 'massage'/exp OR 'osteopathic medicine'/exp OR 'reflexology'/de OR 'soft tissue therapy'/de OR 'movement therapy'/de OR 'vibration'/de OR 'alternative medicine'/de | 239,033 |
| ((hip OR knee OR knees OR joint OR joints) NEAR/3 mobili?ation*):ab,ti OR (musculoskeletal NEAR/3 (manipulation* OR adjust* OR therap*)):ab,ti OR (manual NEXT/3 therap*):ab,ti OR (manipulati* NEAR/3 (adjustment* OR therap*)):ab,ti OR (orthopedic NEAR/3 (manipulati* OR adjust* OR therap*)):ab,ti OR (chiropractic* NEAR/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)):ab,ti OR (osteopathic* NEAR/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)):ab,ti OR 'soft tissue therapy':ab,ti OR 'soft tissue therapies':ab,ti OR acupressure*:ab,ti OR shiatsu:ab,ti OR shiatzu:ab,ti OR 'zhi ya':ab,ti OR 'chih ya':ab,ti OR massage*:ab,ti OR 'zone therapy':ab,ti OR 'zone therapies':ab,ti OR reflexology:ab,ti OR rolfing:ab,ti OR bodywork*:ab,ti OR ((cpm NEXT/1 therap*):ab,ti) OR 'continuous passive motion':ab,ti OR | 96,921 |

trager:ab,ti OR hellerwork:ab,ti OR feldenkrais*:ab,ti OR (alexander NEXT/2 (method* OR techniq* OR therap*)):ab,ti OR vibration*:ab,ti OR myofascial:ab,ti OR (muscle NEXT/1 energy NEXT/1 technique*):ab,ti OR 'trigger point*':ab,ti OR (proprioceptive NEXT/1 neuromuscular NEXT/1 facilitation*):ab,ti OR (cyriax NEXT/1 friction*):ab,ti OR lomilomi:ab,ti OR 'lomi lomi':ab,ti OR 'trager':ab,ti OR 'amma':ab,ti OR 'ammo':ab,ti OR effleurage:ab,ti OR petrissage:ab,ti OR 'hacking':ab,ti OR tapotement:ab,ti OR (complementary NEXT/1 therap*):ab,ti OR 'complementary medicine':ab,ti OR 'alternative medicine':ab,ti OR 'tui na':ab,ti OR 'tuina':ab,ti OR (mulligan* NEXT/2 (techniq* OR method* OR therap*)):ab,ti

7 OR 8 285,222

Combined sets

(3 AND 9) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp 5,154

(6 AND 9) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp 2,042

Study types: randomised controlled trials and other trials

((('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)) 1,854,645

AVVAKTA

Combined sets

10 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim AND [2016-2018]/py 619

11 AND AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim AND [2014-2018]/py 318

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 6 december 2018

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis Knee | |
| "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 16,919 |
| ((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Arthralgia"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritid*[tiab] OR osteoarthros*[tiab] OR degenerative arthritides[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR arthralgia [tiab] OR polyarthralgia*[tiab] OR joint pain*[tiab] OR chronic pain*[tiab]) AND ("Knee"[Mesh] OR "Knee Joint"[Mesh] OR knee[tiab] OR knees[tiab])) OR patellofemoral[tiab] OR patello-femoral[tiab]) | 37,905 |
| 1 OR 2 | 39,257 |
| Population: Osteoarthritis Hip | |
| "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] | 7,818 |
| ((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Arthralgia"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritid*[tiab] OR osteoarthros*[tiab] OR degenerative arthritides[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR arthralgia [tiab] OR polyarthralgia*[tiab] OR joint pain*[tiab] OR chronic pain*[tiab]) AND ("Hip"[Mesh] OR "Hip Joint"[Mesh] OR hip[tiab] OR | 18,110 |

| | |
|---|---------|
| hips[tiab] OR coxa[tiab] OR coxas[tiab] OR acetabulofemoral*[tiab] OR articulatio coxae[tiab])) OR coxarthr*[tiab] | |
| 4 OR 5 | 18,779 |
| Intervention: Manual therapy | |
| "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] OR "Kinesiology, Applied"[Mesh] OR "Manipulation, Chiropractic"[Mesh] OR "Manipulation, Osteopathic"[Mesh] OR "Manipulation, Orthopedic"[Mesh] OR "Therapy, Soft Tissue"[Mesh] OR "Acupressure"[Mesh] OR "Massage"[Mesh] OR "Motion Therapy, Continuous Passive"[Mesh] OR "Vibration"[Mesh] OR "Complementary Therapies"[Mesh] | 351,714 |
| (musculoskeletal[ti] OR (manual[ti] OR chiropractic*[ti] OR osteopathic[ti]) AND (manipulati*[ti] OR therap*[ti] OR adjustment*[ti])) | 2,444 |
| ((physical therap*[tiab] OR exercise*[tiab] OR physiotherapy[tiab]) NOT medline[SB]) | 38,651 |
| ((hip[tiab] OR knee[tiab] OR knees[tiab] OR joint[tiab] OR joints[tiab]) AND (mobilization*[tiab] OR mobilisation*[tiab])) OR musculoskeletal manipulation*[tiab] OR manual therap*[tiab] OR manual physical therap*[tiab] OR manipulation therap*[tiab] OR manipulative therap*[tiab] OR orthopedic manipulation*[tiab] OR orthopedic therap*[tiab] OR orthopedic adjustment*[tiab] OR chiropractic manipulation*[tiab] OR chiropractic adjustment*[tiab] OR osteopathic manipulati*[tiab] OR osteopathic manipulative treatment*[tiab] OR soft tissue therap*[tiab] OR soft tissue mobilization*[tiab] OR acupressure*[tiab] OR shiatsu[tiab] OR Shiatzu[tiab] OR "Zhi Ya" [tiab] OR "Chih Ya" [tiab] OR massage*[tiab] OR zone therap*[tiab] OR reflexology[tiab] OR rolfing[tiab] OR bodywork*[tiab] OR "CPM therap*" [tiab] OR "continuous passive motion*" [tiab] OR trager[tiab] OR hellerwork*[tiab] OR Feldenkrais[tiab] OR "alexander method" OR "alexander technique"[tiab] OR "alexander therapy"[tiab] OR vibration*[tiab] OR myofascial[tiab] OR muscle energy technique*[tiab] OR trigger point*[tiab] OR proprioceptive neuromuscular facilitation*[tiab] OR "cyriax friction*" [tiab] OR lomilomi[tiab] OR "lomi-lomi"[tiab] OR amma[tiab] OR ammo[tiab] OR effleurage[tiab] OR petrissage[tiab] OR hacking[tiab] OR tapotement[tiab] OR complementary therap*[tiab] OR complementary medicine[tiab] OR alternative medicine[tiab] OR "Tui Na" [tiab] OR Tuina[tiab] | 100,518 |
| 7 OR 8 OR 9 | 453,547 |
| Combined sets | |
| (3 AND 10) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) | 3,767 |
| (6 AND 10) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) | 1,249 |
| Combined sets | |
| 11 AND Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31, Danish, English, Norwegian. | 974 |
| 13 AND Publication date from 2014/01/01 to 2019/12/31, Danish, English, Norwegian. | 428 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Referenser

1. Anwer, S, Alghadir, A, Zafar, H, Brismee, JM. Effects of orthopaedic manual therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2018; 104(3):264-76.
2. Xu, Q, Chen, B, Wang, Y, Wang, X, Han, D, Ding, D, et al. The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2017; 20(4):229-43.
3. Newberry, SJ, FitzGerald, J, SooHoo, NF, Booth, M, Marks, J, Motala, A, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
4. Shamliyan, TA, Wang, SY, Olson-Kellogg, B, Kane, RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Physical Therapy Interventions for Knee Pain Secondary to Osteoarthritis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
5. French, HP, Brennan, A, White, B, Cusack, T. Manual therapy for osteoarthritis of the hip or knee - a systematic review. *Manual therapy*. 2011; 16(2):109-17.
6. Moss, P, Sluka, K, Wright, A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Manual therapy*. 2007; 12(2):109-18.
7. Pollard, H, Ward, G, Hoskins, W, Hardy, K. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 2008; 52(4):229-42.

Rad: A3:5

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Ortos

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är en icke-inflammatorisk reumatisk sjukdom som karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Knäortos är ett yttre stöd som kan användas i syfte att stabilisera eller omfördela belastning i knäleden vid smärta eller funktionsnedsättning [1]. Det finns olika typer av knäortoser. Detta underlag behandlar inte mjuka ortoser utan endast den typ av ortos som refereras till som ”unloader ortos”.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det går inte att bedöma effekten av ortos på vare sig smärta, funktion eller livskvalitet jämfört med sedvanlig behandling, och inte heller på smärta eller funktion jämfört med inläggssula, vid artros i leden mellan lår- och skenben i knäet (mycket låg tillförlitlighet). Det saknas studier för att bedöma effekten av ortos på livskvalitet jämfört med inläggssula, för samma patientgrupp.

Det går inte heller att bedöma effekten av ortos på smärta eller funktion jämfört med sedvanlig behandling, vid artros i leden mellan knäskål och lårben (mycket låg tillförlitlighet). Det saknas studier för att bedöma effekten av ortos på livskvalitet jämfört med sedvanlig behandling, för samma patientgrupp. Det saknas också studier för att bedöma effekten av ortos på smärta, funktion eller livskvalitet jämfört med inläggssula.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ingen av studierna har systematiskt mätt och rapporterat biverkningar. En studie rapporterade att några anledningar till avslutad behandling i gruppen som fick ortos var hudirritation och dålig passform [2]. En annan studie rapporterade att en patient fick bilateral svullnad av benen (ortosen bars på ett ben) [3]. I en tredje studie fanns ingen information om eventuella biverkningar [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen för systematiska översikter inom området artros genererade 4 011 referenser. Tre översikter bedömdes motsvara den uppsatta frågeställningen [5-7]. De kvalitetsgranskades med ROBIS-mallen och bedömdes

ha låg till medelhög risk för snedvridning. Den senaste översikten genomförde år 2016 en litteratursökning efter primärstudier och det bedömdes därför nödvändigt att göra en kompletterande litteratursökning.

Den kompletterande sökningen gjordes från 2014 och identifierade 461 referenser för både systematiska översikter och primärstudier. Totalt sju kompletterande primärstudier identifierades i sökningen [8-14]. Vid en genomgång av referenslistorna identifierades ytterligare en studie [15]. Totalt hittades alltså åtta kompletterande primärstudier.

Eftersom fler studier tillkommit sedan de senaste översikternas litteratursökningar bedömdes det att slutsatserna från översikterna skulle ha kunnat ändrats. I underlaget redovisas därför inte resultaten från dessa översikter. Istället kvalitetsgranskades de sex primärstudierna i översikterna som motsvarade frågeställningen [2-4, 16-18], tillsammans med de åtta kompletterande primärstudierna [8-15].

Elva studier exkluderades på grund av hög risk för snedvridning [8-18]. Anledningen till den höga risken för snedvridning var till exempel en kombination av oblandat studieupplägg tillsammans med ett högt bortfall; en analys som inte gjorts på intention-to-treat-basis (ITT); oklara uppgifter om baslinjevariabler eller skillnader i dessa som inte tagits hänsyn till i analysen; omtiverade ändringar i analysplanen från studieprotokollet eller att studien varit företagssponsrad. Flera av studierna rapporterade heller inte de data som behövdes för att användas i en metaanalys (såsom spridningsmått kring effekten).

Tre studier bedömdes ha medelhög risk för snedvridning och ingår i detta underlag. Studierna var så pass olika att de inte gick att lägga samman i en metaanalys. En av studierna jämförde ortos med inläggssula [4] och bedömdes därför inte kunna läggas samman med de två andra studierna som hade sedvanlig behandling som jämförelse [2, 3]. De två studier som jämförde ortos med sedvanlig behandling, undersökte två skilda patientgrupper och kunde därför inte läggas samman i en metaanalys. Båda patientgrupperna hade artros i knäet men i så pass olika delar av knäet att effekten av ortos kunde bli olika i de olika grupperna.

Enligt databasen ClinicalTrial.gov pågår, eller planeras för, fyra studier som ämnar undersöka effekten av ortos vid artros i knä. Status på två av studierna har inte uppdaterats på mer än två år efter planerat slutförande (NCT02873403, NCT02706106). De andra två studierna rekryterar för närvarande deltagare. Den ena studien (NCT03684850) planerar att studera förändringar i flera mått på funktion, smärta och livskvalitet hos 120 personer som randomiserats till tre grupper (ortos, träning, biomekaniskt skodon). Studien förväntas vara avslutad i oktober 2019. Den andra studien (NCT03633071) planerar att studera förändringar i flera mått på funktion och smärta hos 50 personer utan kontrollgrupp. Studien förväntas vara avslutad i juni 2020.

I litteratursökningen identifierades sju studieprotokoll. Ett protokoll tillhörde en av de studier som är med i underlaget [19]. För de resterande protokollen identifierades ingen publicerad studie. En planerad studie var markerad som avslutad år 2018 [20] och var utan kontrollgrupp.

En planerad studie var markerad som avslutad år 2017 [21] och var utan kontrollgrupp. Tre planerade studier var markerade som avslutade år 2016 [22-24]. Den ena skulle ha jämfört ortos med en kontrollgrupp [22], den andra skulle ha jämfört två typer av ortoser i en randomiserad dubbelblindad studie [23] och den tredje skulle ha jämfört två typer av ortoser i en randomiserad studie på äldre personer med artros [24]. En planerad studie var markerad som avslutad 2013 [25] och skulle ha jämfört effekter av randomisering till ortos eller kontrollgrupp.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning februari 2018 (endast systematiska översikter). Ytterligare en litteratursökning av primärstudier utfördes i januari 2019.

| Beskrivning | Antal (systematiska översikter) | Antal (primärstudier) |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 011 | 461 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå | 33 | 56 |
| Systematiska översikter/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlag | 0 | 3 |

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för snedvridning | Kommentar |
|--------------------------|--|---|---|---|--|--|-----------------------|-----------|
| Brouwer et al 2006 [2] | RCT Follow-up after 3, 6, and 12 months | Patients with unicompartmental tibiofemoral OA of the knee and malalignment. <u>Participants (n)</u> Intervention=60 Control=57 <u>Female (%) / Male (%)</u> Intervention=48/52 Control=51/49 <u>Mean age (SD)</u> Intervention=na Control=na Total=59.2 (13.7) | <u>Intervention</u> Conservative treatment with additional brace treatment for medial or lateral unloading. <u>Control</u> Conservative treatment alone. | <u>Pain (VAS; 0 to 10, higher=worse)</u> Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups: At 3 months= -0.73 (-1.62 to 0.16) p>0.05 At 6 months= -0.58 (-1.48 to 0.32) p>0.05 At 12 months= -0.81 (-1.76 to 0.14) p>0.05 | <u>Knee function (HSS; 0 to 100, higher=better)</u> Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups: At 3 months= 3.5 (-0.24 to 7.24) p>0.05 At 6 months= 3.2 (-0.58 to 6.98) p>0.05 At 12 months= 3.0 (-1.05 to 7.05) p>0.05 | <u>EQ-5D Quality of Life (EQ-5D; 0 to 1)</u> Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups: At 3 months= 0.03 (-0.05 to 0.12) p>0.05 At 6 months= 0.01 (-0.08 to 0.10) p>0.05 At 12 months= 0.01 (-0.08 to 0.10) | Moderate | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för snedvridning | Kommentar |
|--------------------------|--------------------------------|--|---|--|---|---|-----------------------|-----------|
| | | <p><u>Severity of OA</u> Ahlbäck grade 1 OA (%): Intervention=68 Control=58</p> <p>Ahlbäck grade 2 OA (%): Intervention=32 Control=42</p> | | <p>Overall= -0.63 (-1.38 to 0.12) p>0.05</p> | <p>Overall= 3.0 (-0.41 to 6.41) p>0.05</p> <p><u>Walking distance (km)</u> Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups:</p> <p>At 3 months= 1.21 (0.12 to 2.28) p<0.05*</p> <p>At 6 months= 0.79 (-0.40 to 1.98) p>0.05</p> <p>At 12 months= 1.34 (0.05 to 2.63) p<0.05*</p> <p>Overall= 1.25 (0.15 to 2.35) p<0.05*</p> | <p>p>0.05</p> <p>Overall= 0.02 (-0.05 to 0.09) p>0.05</p> | | |
| Callaghan et al 2015 [3] | RCT Follow-up after 6 weeks | <p>Patients with painful patellofemoral OA</p> <p><u>Participants (n)</u> Intervention=63 Control=63</p> <p><u>Female (%) / Male (%)</u> Intervention=64/36 Control=51/49</p> <p><u>Mean age (SD)</u> Intervention=54.5 (6.7) Control=56.4 (8.1)</p> | <p><u>Intervention</u> Baseline treatment and a patellar brace</p> <p><u>Control</u> Baseline treatment alone</p> | <p><u>Pain (VAS; 0 to 10, higher=worse)</u> Mean at follow-up (95% CI) when controlling for baseline values:</p> <p>Intervention=5.0 (4.5 to 5.5) Control=6.3 (5.9 to 6.8)</p> <p>Difference=-1.3 (-2.0 to -0.7) p<0.001*</p> | <p><u>KOOS ADL subscale (100 to 0, higher=better)</u> Mean at follow-up (95% CI) when controlling for baseline values</p> <p>Intervention=60.8 (58.0 to 63.6) Control=56.3 (53.4 to 59.2)</p> <p>Difference=4.5 (0.5 to 8.5) p=0.03*</p> | na | Moderate | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för snedvridning | Kommentar |
|--------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|--------------|-----------------------|-----------|
| | | <p><u>Severity of OA</u> Kellgren and Lawrence grade 2 or 3 Intervention=na Control=na</p> | | <p><u>KOOS pain subscale (100 to 0, higher=better)</u> Mean at follow-up (95% CI) when controlling for baseline values: Intervention=57.5 (53.5 to 61.5) Control=51.8 (48.6 to 54.9) Difference= 5.7 (0.6 to 10.8) p=0.03*</p> | | | | |
| van Raaij et al 2010 [4] | RCT Follow-up after 6 months | <p>Patients with symptomatic medial tibiofemoral knee OA; Kellgren and Lawrence grade 1 or higher</p> <p><u>Participants (n)</u> Intervention=46 Control=45</p> <p><u>Female (%) / Male (%)</u> Intervention=35/65 Control=65/35</p> <p><u>Mean age (SD)</u> Intervention=54.9 (7.4) Control=54.4 (6.5)</p> <p><u>Severity of OA</u> Kellgren and Lawrence grade of Medial OA Grade 1 (%): Intervention=48 Control=32</p> <p>Grade 2 (%): Intervention=15 Control=23</p> | <p><u>Intervention</u> Knee brace consisting of a thigh shell and a calf shell connected by coated aluminum hinges on the medial and lateral side</p> <p><u>Control</u> Shoe-inserted leather sole with a lateral wedge cork elevation of 10 mm along the entire length of the foot</p> | <p><u>Pain (VAS; 0 to 10, higher=worse)</u> Mean difference adjusted for gender and pain medication: Intervention (SD)=-1.0 (2.2) Control (SD)=-0.9 (2.4) Difference (95% CI)=0.06 (-1.05 to 0.93) p=na</p> | <p><u>WOMAC (0 to 100, higher=better)</u> Mean difference adjusted for gender and pain medication: Intervention (SD)=4.0 (18.9) Control (SD)=4.2 (16.9) Difference (95% CI)=0.15 (-7.95 to 7.65) p=na</p> | na | Moderate | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för snedvridning | Kommentar |
|--------------------------|--------------|--|---|--------|----------|--------------|-----------------------|-----------|
| | | Grade 3 (%): Intervention=37 Control=42 Grade 4 (%): Intervention=0 Control=3 | | | | | | |

C=control; CI=Confidence interval; EQ-5D=EuroQol five-dimension scale; HSS=Hospital for Special Surgery knee scores, I=Intervention; KOOS=Knee injury and Osteoarthritis Score; na=Not available; OA=Osteoarthritis; RCT=Randomised controlled trial; SD=Standard deviation; VAS=Visual Analog Scale; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; *=Statistically significant (p< 0.05)

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Jämförelse | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (I-K) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|--|-------------------------------|--|--|-------------------------------------|--|-----------|
| Smärta | Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben. | 117 (1) [2] | na | <u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= -0,63 (-1,38 till 0,12) p>0,05 | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ³ | |
| Funktion | Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben. | 117 (1) [2] | na | <u>HSS (0 till 100; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= 3,0 (-0,41 till 6,41) | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ³ | |

| Effektmått | Jämförelse | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (I-K) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|--|--|---|--|--|-------------------------------------|--|-----------|
| | | | | p> 0,05 <u>Gångavstånd (km)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= 1,25 (0,15 till 2,35) p>0,05 | | | | |
| Livskvalitet | Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben. | 117 (1) [2] | na | <u>EQ-5D (0 till 1; högre=bättre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= 0,02 (-0,05 till 0,09) p>0,05 | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ³ | |
| Smärta | Ortos jämfört med inläggssula för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben. | 91 (1) [4] | <u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad mellan före och efter intervention (SD)</u> -0,09 (2,4) | <u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> 0,06 (-1,05 till 0,93) p=na | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ² Precision (-2) ³ | |
| Funktion | Ortos jämfört med inläggssula för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben. | 91 (1) [4] | <u>WOMAC (0 till 100; högre=bättre)</u> <u>Medelvärdeskillnad mellan före</u> | <u>WOMAC (0 till 100; högre=bättre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> 0,15 (-7,95 till 7,65) p=na | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ² Precision (-2) ³ | |

| Effektått | Jämförelse | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (I-K) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------|--|--|---|--|--|-------------------------------------|--|-----------|
| | | | och efter intervention (SD) 4,2 (16,9) | | | | | |
| Smärta | Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan knäskål och lårben. | 126 (1) [3] | VAS (0 till 10; högre=värre) Medelvärde efter intervention (95% KI) 6,3 (5,9 till 6,8) | VAS (0 till 10; högre=värre) Medelvärdeskillnad (95% KI) -1,3 (-2,0 till -0,7) p<0,001* | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ² Precision (-2) ³ | |
| Funktion | Ortos jämfört med ingen ortos för patienter med artros i leden mellan knäskål och lårben. | 126 (1) [3] | KOOS ADL (0 till 100; högre=värre) Medelvärde efter intervention (95% KI) 56,3 (53,4 till 59,2) | KOOS ADL (0 till 100; högre=värre) Medelvärdeskillnad (95% KI) 4,5 (0,5 till 8,5) p=0,03* | na | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ² Precision (-2) ³ | |

KI=Konfidensintervall; EQ-5D=EuroQol five-dimension scale; HSS=Hospital for Special Surgery knee scores, I=intervention; KOOS=Knee injury and Osteoarthritis Score; na=information saknas; SD=standardavvikelse; VAS=Visual Analog Scale; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; *=Statistiskt signifikant (p<0,05).

¹ GRADE-bedömning gjord av SBU. Avdrag för risk för snedvridning. Endast en oblandad studie med relativt stort bortfall.

² GRADE-bedömning gjord av SBU. Avdrag för risk för snedvridning. Endast en oblandad studie med eventuella skillnader i baslinjevariabler.

³ GRADE-bedömning gjord av SBU. Avdrag för precision. Få studier och få deltagare.

Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| (ostearth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR ostearth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 1 OR 2 | 77617 |
| ((ostearth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 2934 |
| 12 NOT 7 | 2846 |
| 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[T] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoarthritis | |
| [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| ostearth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| | CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|------------------|
| Osteoarthritis | |
| 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,996</u> |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3356 |
| 7 NOT 5 | 3327 |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cinahl via EBSCO 31 October 2018

Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. (AHRQ Publication

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Knee osteoarthritis | |
| MH "Osteoarthritis, Knee" OR (MH "Osteoarthritis" AND MH "Knee") | 5,008 |
| (TI(osteoarthritis OR osteoarthrosis OR "degenerative joint disease" OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" or "degenerative arthritis") AND (knee OR knees OR patellofemoral OR "patello-femoral")) OR AB(osteoarthritis OR osteoarthrosis OR "degenerative joint disease" OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" or "degenerative arthritis") AND (knee OR knees OR patellofemoral OR "patello-femoral")) | 6,081 |
| 1 OR 2 | 7,417 |

| Intervention: Orthotic Devices | |
|--|-----------|
| MH "Orthoses+" | 6,667 |
| TI(brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis) OR AB(brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis) | 5,609 |
| 4 OR 5 | 8,861 |
| Combined sets & limits | |
| 3 AND 6 | 220 |
| 7 AND Limiters - Published Date: 20140101-20181231; Peer Reviewed; Language: Danish, English, | 59 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 30 October 2018

Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. (AHRQ Publication

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Knee Osteoarthritis | |
| [mh "osteoarthritis, knee"] | 3,253 |
| ([mh osteoarthritis] OR (osteoarthritis OR osteoarthrosis OR "degenerative joint disease" OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" OR "degenerative arthritis")):ti,ab AND ([mh "Knee Joint"] OR (knee* OR patellofemoral OR patello femoral)):ti,ab | 4,246 |
| 1 OR 2 | 7,350 |
| Intervention: orthotic devices | |
| [mh "orthotic devices"] OR (brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis):ti,ab | 2,800 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 188 |
| (5 AND 2014-2018) | CDSR/2 PROTO/0 Trials/104 CRM/0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 31 October 2018

Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. (AHRQ Publication

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: knee osteoarthritis | |
| ('knee osteoarthritis'/exp OR (('osteoarthritis'/exp OR (osteoarthritis OR osteoarthrosis OR 'degenerative joint disease' OR 'osteo arthritis' OR 'osteo arthrosis' OR 'degenerative arthritis'):ab,ti) AND ('knee'/exp OR (knee* OR patellofemoral OR patello femoral):ab,ti)) | 38,596 |
| Intervention: orthosis | |
| 'orthosis'/exp OR (brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis):ab,ti | 37,815 |
| Combined sets | |
| 1 AND 2 | 785 |
| 3 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2014-2018]/py | 348 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 30October 2018

Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. (AHRQ Publication

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoarthritis | |
| osteoarthritis, knee/ or ((osteoarthritis/ or (osteoarthritis or osteoarthrosis or degenerative joint disease or osteo arthritis or osteo arthrosis or degenerative arthritis).ti,ab.) and (Knee Joint/ or (knee* or patellofemoral or patello femoral).ab,ti.)) | 31,805 |
| Intervention: Orthotic Devices | |
| (Exp Orthotic Devices/ OR (brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis).ti,ab.) | 20,478 |
| Combined sets & limits | |
| 1 AND 2 | 543 |
| 3 AND (yr="2014 - 2019" and (danish or english or norwegian or swedish))) | 218 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Yu, X, Zhang, L, Wang, L, Lu, W, Sun, F, Xu, P, et al. MRI assessment of erosion repair in patients with long-standing rheumatoid arthritis receiving double-filtration plasmapheresis in addition to leflunomide and methotrexate: a randomized controlled trial. *Clinical rheumatology*. 2018; 37(4):917-25.
2. Brouwer, RW, van Raaij, TM, Verhaar, JA, Coene, LN, Bierma-Zeinstra, SM. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14(8):777-83.
3. Callaghan, MJ, Parkes, MJ, Hutchinson, CE, Gait, AD, Forsythe, LM, Marjanovic, EJ, et al. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1164-70.
4. van Raaij, TM, Reijman, M, Brouwer, RW, Bierma-Zeinstra, SM, Verhaar, JA. Medial knee osteoarthritis treated by insoles or braces: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(7):1926-32.
5. Duivenvoorden, T, Brouwer, RW, van Raaij, TM, Verhagen, AP, Verhaar, JA, Bierma-Zeinstra, SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (3):CD004020.
6. Moyer, RF, Birmingham, TB, Bryant, DM, Giffin, JR, Marriott, KA, Leitch, KM. Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials. *Arthritis care & research*. 2015; 67(4):493-501.
7. Newberry, SJ, FitzGerald, J, SooHoo, NF, Booth, M, Marks, J, Motala, A, et al. Agency for Healthcare Research and Quality. 2017:05.
8. Hjartarson, HF, Toksvig-Larsen, S. The clinical effect of an unloader brace on patients with osteoarthritis of the knee, a randomized placebo controlled trial with one year follow up. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018; 19(1):341.
9. Kolisek, FR, Jaggard, C, Khlopas, A, Sultan, AA, Sodhi, N, Mont, MA. A Comparative Effectiveness Study for Non-Operative Treatment Methods for Knee Osteoarthritis. *Surgical Technology International*. 2018; 32:325-30.
10. Mont, MA, Cherian, JJ, Bhav, A, Starr, R, Elmallah, RK, Beaver, WB, Jr., et al. Unloader Bracing for Knee Osteoarthritis: A Pilot Study of Gait and Function. *Surgical Technology International*. 2015; 27:287-93.
11. Niazi, NS, Niazi, SNK, Niazi, KNK, Siddique, M, Iqbal, M. Comparison of the effectiveness of knee braces and lateral wedge insole in the management of medial compartment knee osteoarthritis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2014; 8(1):37-40.
12. Thoumie, P, Marty, M, Avouac, B, Pallez, A, Vaumousse, A, Pipet, LPT, et al. Effect of unloading brace treatment on pain and function in patients with symptomatic knee osteoarthritis: the ROTOR randomized clinical trial. *Scientific Reports*. 2018; 8(1):10519.
13. Swaminathan, V, Parkes, MJ, Callaghan, MJ, O'Neill, TW, Hodgson, R, Gait, AD, et al. With a biomechanical treatment in knee osteoarthritis, less knee pain did not correlate with synovitis reduction. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017; 18(1):347.
14. Petersen, W, Ellermann, A, Henning, J, Nehrer, S, Rembitzki, IV, Fritz, J, et al. Non-operative treatment of unicompartmental osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with two different braces-ankle-foot orthosis versus knee unloader brace. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery*. 2018; 25:25.

15. Arazpour, M, Bani, MA, Maleki, M, Ghomshe, FT, Kashani, RV, Hutchins, SW. Comparison of the efficacy of laterally wedged insoles and bespoke unloader knee orthoses in treating medial compartment knee osteoarthritis. *Prosthet Orthot Int.* 2013; 37(1):50-7.
16. Cherian, JJ, Bhave, A, Kapadia, BH, Starr, R, McElroy, MJ, Mont, MA. Strength and Functional Improvement Using Pneumatic Brace with Extension Assist for End-Stage Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized trial. *J Arthroplasty.* 2015; 30(5):747-53.
17. Kirkley, A, Webster-Bogaert, S, Litchfield, R, Amendola, A, MacDonald, S, McCalden, R, et al. The effect of bracing on varus gonarthrosis. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 1999; 81(4):539-48.
18. Sattari, S, Ashraf, AR. Comparison the effect of 3 point valgus stress knee support and lateral wedge insoles in medial compartment knee osteoarthritis. *Iranian Red Crescent medical journal.* 2011; 13(9):624-8.
19. van Vollenhoven, RF, Keystone, EC, Strand, V, Pacheco-Tena, C, Vencovsky, J, Behrens, F, et al. Efficacy and safety of tregalizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase IIb, randomised, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2018; 77(4):495-9.
20. , N. Bracing for Patellofemoral Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02984254>. 2016.
21. , N. Novel 3D Printed Knee Brace for Medial Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02873403>. 2016.
22. , N. Effect of Bioskin Ten-7 vs. Standard Treatment on Patient Reported Outcomes and Cytokine. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02295020>. 2014.
23. , N. Assessment of a Knee Brace in Patients With Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02706106>. 2015.
24. , N. Bracing to Treat Knee Osteoarthritis in Elderly. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02443974>. 2015.
25. , N. Efficacy Study of an Unloading Brace for Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02150057>. 2014.

Rad: A3:6

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Cox-hämmare¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna, vilket med tiden kan ge symtom. Det saknas god samstämmighet mellan symtom och undersökningsfynd samt förekomst och grad av röntgenfynd. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och öka funktionen. NSAID är ett samlingsnamn för en grupp läkemedel som har inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande verkan. NSAID-läkemedel utövar sin effekt genom att hämma aktiviteten hos enzymet cyklooxygenas (COX). COX-hämmare brukar delas in i icke-selektiva (traditionella) och de som selektivt hämmar främst COX-2-recepton.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med *NSAID* (oavsett typ):

- Troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD -0,43 (95 % KI, -0,48 till -0,38) (måttlig tillförlitlighet).
- Troligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD -0,45 (95 % KI, -0,52 till -0,38) (måttlig tillförlitlighet).
- Risken att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling är troligen något högre hos dem som tar NSAID jämfört med dem som tar placebo: RR 1,36 (95 % KI, 1,25 till 1,49) (måttlig tillförlitlighet).
- Risken att uppleva en *kardiovaskulär* biverkan vid korttidsbehandling är möjligen något högre hos dem som tar NSAID jämfört med dem som tar placebo: RR 1,37 (95 % KI, 1,05 till 1,77) (låg tillförlitlighet).

Det går inte utifrån dessa studier att bedöma om risken för allvarlig biverkan skiljer sig mellan dem som fått NSAID eller placebo vid korttidsbehandling (mycket låg tillförlitlighet). Viktigt: Se avsnittet om biverkningar.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "NSAID"

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med *traditionella NSAID* (diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen, piroxcam):

- Troligen en måttlig smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,51$ (95 % KI, $-0,59$ till $-0,44$) (måttlig tillförlitlighet).
- Troligen en måttlig funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,51$ (95 % KI, $-0,63$ till $-0,39$) (måttlig tillförlitlighet).
- Risken att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling är troligen högre hos dem som tar traditionella NSAID jämfört med dem som tar placebo: RR 1,49 (95 % KI, 1,31 till 1,68) (måttlig tillförlitlighet).
- Risken att uppleva en *kardiovaskulär* biverkan vid korttidsbehandling är möjligen måttlig till mycket högre hos dem som tar traditionella NSAID jämfört med dem som tar placebo: RR 1,92 (95 % KI, 1,17 till 3,16) (låg tillförlitlighet).

Det går inte utifrån dessa studier att bedöma om risken för allvarlig biverkan skiljer sig mellan dem som fått traditionell NSAID eller placebo vid korttidsbehandling (mediantid 2–3 månader) (mycket låg tillförlitlighet). Viktigt: Se avsnittet om biverkningar.

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med *intermediära COX-hämmare* (etodolak, meloxicam och nabumeton):

- Möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,31$ (95 % KI, $-0,41$ till $-0,21$) (låg tillförlitlighet).
- Risken att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling är möjligen högre hos dem som tar traditionella NSAID jämfört med dem som tar placebo: RR 1,40 (95 % KI, 1,06 till 1,86) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om intermediära COX-hämmare har någon effekt på funktion (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte utifrån dessa studier att bedöma om risken för *kardiovaskulär biverkan respektive allvarlig biverkan* skiljer sig mellan dem som fått traditionell NSAID eller placebo vid korttidsbehandling (mediantid 2–3 månader) (mycket låg tillförlitlighet). Viktigt. Se avsnittet om biverkningar.

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med den selektiva COX-2 hämmaren celecoxib:

- Troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,41$ (95 % KI, $-0,48$ till $-0,34$) (måttlig tillförlitlighet).
- Troligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,40$ (95 % KI $-0,46$ till $-0,35$) (måttlig tillförlitlighet).
- Risken att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling är möjligen högre hos dem som tar celecoxib jämfört med dem som tar placebo: RR 1,14 (95 % KI 1,03 till 1,27) (låg tillförlitlighet).

Det går inte utifrån dessa studier att bedöma om risken för *kardiovaskulär biverkan respektive allvarlig biverkan* skiljer sig mellan dem som fått traditionell celecoxib eller placebo vid korttidsbehandling (mediantid 2–3 månader) (mycket låg tillförlitlighet). Viktigt. Se avsnittet om biverkningar.

Klinisk kommentar:

I bedömningen av storleken av effekter, uttryckt som standardiserad medelvärdeskillnad (SMD), har SBU utgått från en vanlig tolkning att en effekt mellan 0,2–0,5 bör betraktas som liten, mellan 0,5–0,8 som måttlig och över 0,8 som stor[1].

Det är svårt att tolka effekt över tid då de inkluderade studiernas längd är olika långa för olika preparat. Vissa preparat kan också vara bättre eller effektivare än andra.

Det har inte gått att identifiera om vilka doser som använts då biverkningarna uppkommit, vilket gör att uppgifterna bör tolkas med försiktigt.

[Här beskriver du om effekten för ett enskilt effektmått alternativt flera effektmått sammantaget är kliniskt relevant eller inte.]

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

NSAID-läkemedel, både icke-selektiva och selektiva COX-hämmare, har flera kända biverkningar. I den systematiska översikten som ligger till grund för detta underlag [2] utvärderades förekomst av biverkningar vid kort tids behandling (1–104 veckors uppföljning, mediantid ca. 6–12 veckor). De huvudsakliga resultaten är beskrivna ovan, respektive i tabellerna nedan. Det presenterades inga absoluta siffror över risken för biverkningar i översikten.

Ytterligare resultat som författarna från översikten redovisar är risken för behandlingsrelaterad biverkan. För alla NSAID var risken för behandlingsrelaterad biverkan jämfört med placebo: RR 1,21 (95 % KI, 1,04 till 1,40) (24 studier, 9 548 deltagare). Motsvarande siffror för traditionella NSAID var: RR 1,42 (95 % KI, 1,13 till 1,78) (13 studier, 4 263 deltagare), för intermediära COX-hämmare: RR 1,05 (95 % KI, 0,82 till 1,33) (3 studier, 1 045 deltagare) och för celecoxib: RR 0,99 (95 % KI, 0,86 till 1,13) (13 studier, 4 722 deltagare). Resultaten är inte evidensgraderade.

I den systematiska översikten med nätverksanalys [3] har Bannuru och medförfattare listat medianvärden över förekomst av olika biverkningar, se tabell nedan. Författarna presenterar dessa siffror deskriptivt och har inte gjort någon jämförande statistisk analys.

| Förekomst av biverkningar: placebo jämfört med icke-selektiva NSAID | | | |
|--|-------------------------------|--------------------|----------------|
| | Antal studier, (deltagare) | Andel i % (median) | |
| | | Placebo | Icke-selektiva |
| Allvarliga biverkningar | 15 (5 244) | 0,9 | 1,2 |
| Avslutad behandling p.g.a. biverkan | 23 (7 318) | 5,6 | 8,4 |
| Någon biverkan | 20 (6 710) | 50,5 | 58,2 |
| Gastrointestinal biverkan | 23 (7 587) | 12,6 | 21,6 |
| Kardiovaskulär biverkan | 10 (3 817) | 2,0 | 3,0 |

| Förekomst av biverkningar: placebo jämfört med celecoxib | | | |
|---|------------------------------|--------------------|-----------|
| | Antal studier, deltagare) | Andel i % (median) | |
| | | Placebo | Celecoxib |
| Allvarliga biverkningar | 25 (9 512) | 0,6 | 0,9 |
| Avslutad behandling p.g.a. biverkan | 23 (9 061) | 5,5 | 5,0 |
| Någon biverkan | 26 (9 741) | 45,8 | 45,5 |
| Gastrointestinal biverkan | 25 (9 196) | 9,7 | 12,1 |
| Kardiovaskulär biverkan | 14 (5 296) | 0,9 | 1,5 |

Fotnot: Det är inte närmare preciserat hur författarna definierar olika kategorier av biverkningar.

De biverkningar som återges i resultaten i båda de översikter som ingår i detta underlag [2, 3] är baserade på kortidsuppföljningar vid behandling av en specifik population. Det finns systematiska översikter som undersökt risken för biverkningar vid NSAID-användning både i längre behandlingsperspektiv samt i bredare populationer [4, 5]. För ytterligare information om kända biverkningar vid NSAID-behandling hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets och FASS hemsida där man finner läkemedlens produktmonografier.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt där man

sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvat för den mer generella frågeställningen om effekter av NSAID-behandling vid artros.

Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt ut till detta underlag [3]. Författarna gör i denna artikel en nätverksmetaanalys. Valet av denna översikt baserades på att den var nyast. Översiktens risk för snedvridning bedömdes som låg med instrumentet ROBIS [6], och dess relevans och trovärdighet bedömdes som adekvat med instrumentet ISPOR, vilket avser bedömningar av nätverksmetaanalyser [7].

SBU gjorde även en kompletteringssökning (fram till maj år 2019) och fann att två nya systematiska översikter tillkommit. En av dessa bedömdes relevant och ha låg risk för snedvridning enligt ROBIS och den valdes ut som den huvudsakliga studien för detta underlag [2]. Skälet är att den inkluderar flest primärstudier för läkemedel som är relevanta ur ett svenskt sammanhang. Översikten redovisar även hur effekten utvecklas över tid vid flera mätillfällen. En nackdel med översikten är att den framför allt inkluderar studier av personer med knäartros (primärstudier med blandade knä- och höftartrospopulationer inkluderades om andelen knäartrospatienter var minst 70 %), samt att läkemedelseffekterna redovisas som total effekt (alla NSAID) samt som klasseffekter utifrån klassificeringen:

- 1) *traditionella, icke-selektiva NSAID* (diklofenak, 11 studier; ibuprofen 6 studier; indometacin, 1 studie; naproxen, 18 studier och piroxcam, 1 studie)
- 2) *intermediära COX-hämmare* (etodolak, 2 studier; meloxicam, 3 studier och nabumeton, 7 studier)
- 3) *selektiva COX-hämmare* (celecoxib, 35 studier).

Doseringen av de undersökta läkemedlen varierade kraftigt i de ingående primärstudierna. Den minsta respektive högsta dagliga dygnsdosen för respektive preparat var för de *traditionella, icke-selektiva NSAID* (diklofenak 35–150 mg, ibuprofen 800–2 400 mg, indometacin 25 mg, naproxen 200–1 000 mg, piroxcam 20 mg); för de *intermediära COX-hämmarna* (etodolak 400–800 mg, meloxicam 7,5–10 mg, nabumeton 750–500 mg) och för den *selektiva COX-hämmaren* (celecoxib 100–200 mg).

I den systematiska översikten ingår totalt 72 primärstudier (26 424 deltagare) som undersökt effekten av någon NSAID jämfört mot placebo. För utfallet smärta (på korttid, 0–2 veckor) ingår 48 studier med 17 861 deltagare i analysen och för utfallet funktion (på korttid, 0–2 veckor) ingår 28 studier med 9 595 deltagare. Utfallet allvarliga biverkningar baseras på 40 studier (17 278

deltagare), utfallet gastrointestinala biverkningar baseras på 59 studier (23 026 deltagare) och utfallet kardiovaskulära biverkningar baseras på 36 studier (14 654 deltagare) för den *totala* gruppen NSAID. Antalet studier och deltagare för analyser på kategoriseringen traditionella, intermediära och selektiva (celecoxib) NSAID, framgår i tabellen ”Summering av effekt och effektstyrka”.

Den systematiska översikten redogjorde även för effekter vid senare tidpunkter (4 veckor, 8 veckor, 12 veckor och 26 veckor). Effekten på smärta och funktion vid utvärdering vid 12 veckor framgår i tabellen nedan.

Effekt på smärta och funktion vid 12 veckor. Osani och medarbetare [2].

| | Alla NSAID | Traditionella NSAID ^a | Intermediära COX-hämmare ^b | Selektiva COX-hämmare (celecoxib) |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| | Antal studier (n) | Antal studier (n) | Antal studier (n) | Antal studier (n) |
| Smärta vid 12 veckor | | | | |
| | 24 (11 096) | 13 (4 657) | 2 (571) | 13 (6 472) |
| Smärta | SMD -0,30 (95 % KI, -0,34 till -0,26) | SMD -0,36 (95 % KI, -0,42 till -0,30) | SMD -0,25 (95 % KI, -0,41 till -0,08) | SMD -0,27 (95 % KI, -0,32 till -0,22) |
| Funktion vid 12 veckor | | | | |
| | 23 (10 118) | 12 (4 165) | 2 (571) | 1 (6 395) |
| Funktion | SMD -0,34 (95 % KI, -0,39 till -0,29) | SMD -0,40 (95 % KI, -0,48 till -0,31) | SMD -0,26 (95 % KI, -0,43 till -0,10) | SMD -0,29 (95 % KI, -0,34 till -0,24) |

a) Traditionella NSAID = diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen, piroxicam

b) intermediära COX-hämmare= etodolak, meloxicam och nabumeton.

Den systematiska översikten som gjort en nätverksmetaanalys [3] innehåller färre studier av direkta jämförelser mellan NSAID och placebo, men redogör å andra sidan för effektskattningar på preparatnivå. Författarna redovisar endast nätverksanalysens totala effektskattningar och inte de direkta jämförelserna. SBU har valt att tabellera dessa resultat, men inte evidensgradera dem på grundval av den osäkerhet som uppstår vid tolkningen av nätverksmetaanalyser och indirekta skattningar.

I nätverksmetaanalysen ingår totalt 137 studier (33 243 deltagare) av vilka 129 studier (32 129 deltagare) ingick i utvärdering av utfallet smärta och 76 studier (24 059 deltagare) ingick i utvärderingen av utfallet funktion. Av de 137 studierna jämfördes placebo direkt mot diklofenak i 6 studier (1 294 deltagare), mot ibuprofen i 5 studier (1 338 deltagare), mot naproxen i 14 studier (4 384 deltagare) och mot celecoxib i 28 studier (11 097 deltagare).

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. Det saknas studier som undersöker NSAID-läkemedlens effekt på livskvalitet. Det saknas information om vilka doser som använts då biverkningar uppkommit.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01. Uppdaterad sökning av systematiska översikter publicerade år 2018-2019 i PubMed, Embase och Cochrane llbrary 2019-05-13

| Beskrivning | Antal (ur- sprung- lig sök- ning) | Antal (uppdaterad sök- ning till maj 2019) |
|---|---|--|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 2108 | 711 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 74 | 2 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|--|---|--|--|--|--|-----------|
| Osani et al, 2019, [2] | Systematic review review and metanalysis including 72 randomized controlled trials. | Persons with knee osteoarthritis. Studies with combined knee and hip population were included if >70 had knee osteoarthritis. Total group included 26 424 persons. | <p>Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID:s) which were categorized as:</p> <p><u>Traditional</u> (non-selective) NSAIDS (including diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen and piroxam)</p> <p><u>Selective</u> COX-2 inhibitors (celecoxib)</p> <p><u>Intermediate COX inhibitors</u> (etodolac, meloxicam, nabumetone)</p> <p>Control: placebo</p> | <p>Pain at 0-2 weeks (different scales used to calculate effect as standardized mean difference.)</p> <p>All NSAIDs: SMD -0.43 (95% CI, -0.48 to -0.38)</p> <p>Traditional NSAID: SMD -0.51 (95% CI, -0.59 to -0.44)</p> <p>Intermediate COX inhibitors: SMD -0.31 (95% CI, -0.41 to -0.21)</p> <p>celecoxib: SMD -0.41 (95% CI, -0.48 to -0.34)</p> | <p>Function at 0-2 weeks (different scales used, but WOMAC scales were prioritized, to calculate effect as standardized mean difference.)</p> <p>All NSAIDs: SMD -0.45 (95% CI, -0.52 to -0.38)</p> <p>Traditional NSAID: SMD -0.51 (95% CI, 0.63 to -0.39)</p> <p>Intermediate COX inhibitors: SMD -0.15 (95% CI, -0.40 to 0.09)</p> <p>celecoxib: SMD -0.40 (95% CI, -0.46 to -0.35)</p> | <p><u>Serious adverse events</u>^a (SAE)</p> <p>SAE All NSAIDs: RR 0.90 (95% CI, 0.68 to 1.19)</p> <p>SAE Traditional NSAIDs: RR 0.93 (95% CI, 0.63 to 1.38)</p> <p>SAE intermediate COX inhibitors: RR 1.98 (95% CI, 0.57 to 6.93)</p> <p>SAE celecoxib: RR 0.89 (95% CI, 0.60 to 1.32)</p> | <p>Low risk of bias for systematic review assessed by SBU using ROBIS-tool.</p> <p>The authors rated the majority of included studies being of moderate quality. Potential attrition bias and reporting bias were the most common reasons for high risk of bias rating.</p> <p>About 80% of studies reported industry sponsorship and/or direct industry involvement of one or more investigators.</p> | |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|------------|---|--------|----------|---|----------------------------------|-----------|
| | | | | | | <p><u>Gastrointestinal adverse events (GIAE)</u></p> <p>GIAE^o All NSAID: RR 1.36 (95% CI, 1.25 to 1.49)</p> <p>GIAE^o Traditional NSAIDs: RR 1.49 (95% CI, 1.31 to 1.68)</p> <p>GIAE^o intermediate COX inhibitors: RR 1.40 (95% CI, 1.06 to 1.86)</p> <p>GIAE^o celecoxib: RR 1.14 (95% CI, 1.03 to 1.27)</p> | | |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|---|---|---|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | | | <p><u>Cardiovascular adverse events (CVAE)</u></p> <p>CVAE^b All NSAID: RR 1.37 (95% CI, 1.05 to 1.77)</p> <p>CVAE^b Traditional NSAIDs: RR 1.92 (95% CI, 1.17 to 3.16)</p> <p>CVAE^b Intermediate COX inhibitors RR 1.29 (95% CI, 0.63 to 2.63)</p> <p>CVAE^b celecoxib: RR 1.24 (95% CI, 0.86 to 1.80)</p> | | |
| Bannuro et al, 2015, [3] | Systematic review and network | Persons with clinical or ra- | I: diclofenac 75-150 mg daily | Pain ^c at three months as standardized | Function ^c at three months as standardized | | Low risk of bias (ROBIS) of SR (SBU) | NOTE: results not GRADED due to lack |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|---|---|---|---|--------------|--|--|
| | <p>meta-analysis including 137 studies of 8 different interventions of which 4 where NSAID:s.</p> <p>Number of studies with direct comparisons between respective NSAID and placebo: diclofenac (6), ibuprofen (5), naproxen (14) and celecoxib (28).</p> <p>NOTE: effect estimates are direct effects integrate with</p> | <p>diological diagnosis of primary knee osteoarthritis.</p> | <p>I: ibuprofen 400–2 400 mg daily</p> <p>I: naproxen 750–1 000 mg daily</p> <p>I: celecoxib 200 mg daily</p> <p>C: placebo</p> | <p>mean difference (SMD).</p> <p>diclofenac: SMD 0.52 (95% CrI, 0.34 to 0.69)</p> <p>ibuprofen: SMD 0.44 (95% CrI, 0.25 to 0.63)</p> <p>naproxen: SMD 0.38 (95% CrI, 0.27 to 0.49)</p> <p>celecoxib: SMD 0.33 (95% CrI, 0.25 to 0.42)</p> | <p>mean difference (SMD).</p> <p>diclofenac: SMD 0.43 (95% CrI, 0.26 to 0.61)</p> <p>ibuprofen: SMD 0.35 (95% CrI, 0.20 to 0.50)</p> <p>naproxen: SMD 0.39 (95% CrI, 0.29 to 0.48)</p> <p>celecoxib: SMD 0.33 (95% CrI, 0.27 to 0.40)</p> | | <p>Author's assessed overall quality as moderate, with more detailed assessments of risk of bias in primary studies:^b for indirect effect, proportion of studies with unclear or high risk of bias: diklofenac: 41% ibuprofen: 38% naproxen: 43% celecoxib: 52%</p> | <p>of direct estimates.</p> <p>NOTE: a network meta-analysis integrates direct and indirect effects when calculating the estimates.[8]</p> <p>NOTE: The authors used a multivariable Bayesian hierarchical random effects model, using noninformative priors, providing estimates with 95% credibility intervals (CrI)</p> |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|------------|---|--------|----------|--------------|----------------------------------|-----------|
| | indirect effects. There were no results on direct effects only. | | | | | | | |

- a) Serious adverse events defined as those explicitly designated by outcome assessors in primary studies. Follow-up: median 6 weeks.
- b) Regardless of severity.
- c) Outcome measures in primary studies (WOMAC, VAS and Likert scale scores) were translated to Hedges g during analysis.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|---|--|--|-----------|
| Smärta Alla NSAID | 17 861 (48), [2] | SMD -0,43 (95 % KI, -0,48 till -0,38) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtminskning | Risk för snedvridning (-1) | c) |
| Smärta Traditionella NSAID ^a | 7 303 (25), [2] | SMD -0,51 (95 % KI, -0,59 till -0,44) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Måttlig smärtminskning | Risk för snedvridning (-1) | c) |
| Smärta Intermediära COX-hämmare ^b | 2 902 (9), [2] | SMD -0,31 (95 % KI, -0,41 till -0,21) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtminskning | Risk för snedvridning (-2) | c + d |
| Smärta celecoxib | 7 996 (20), [2] | SMD -0,41 (95 % KI, -0,48 till -0,34) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtminskning | Risk för snedvridning (-1) | c |
| Funktion Alla NSAID | 9 595 (28), [2] | SMD -0,45 (95 % KI, -0,52 till -0,38) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) | c |
| Funktion traditionella NSAID ^a | 4 551 (16), [2] | SMD -0,51 (95% KI, -0,63 till -0,39) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Måttlig funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) | c |
| Funktion Intermediära COX-hämmare ^b | 263 (1), [2] | SMD -0,15 (95 % KI, -0,40 till 0,09) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + e |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---|--|--|-----------|
| Funktion celecoxib | 5 261 (13), [2] | SMD -0,40 (95 % KI, -0,46 till -0,35) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) | c |
| Gastrointestinala biverkningar, alla NSAID | 23 026 (59), [2] | RR 1,36 (95 % KI, 1,25 till 1,49) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) | c |
| Gastrointestinala biverkningar, traditionella NSAID ^a | 9 892 (32), [2] | RR 1,49 (95 % KI, 1,31 till 1,68) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) | c |
| Gastrointestinala biverkningar Intermediära COX-hämmare ^b | 3 419 (11), [2] | RR 1,40 (95 % KI, 1,06 till 1,86) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | c + f |
| Gastrointestinala biverkningar, celecoxib | 10 984 (27), [2] | RR 1,14 (95 % KI, 1,03 till 1,27) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | c + f |
| Kardiovaskulära biverkningar, alla NSAID | 14 654 (36), [2] | RR 1,37 (95 % KI, 1,05 till 1,77) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | c + f |
| Kardiovaskulära biverkningar, traditionella NSAID ^a | 5542 (17) [2] | RR 1,92 (95 % KI 1,17 till 3,16) | ⊕⊕○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | c + f |
| Kardiovaskulära biverkningar, Intermediära COX-hämmare ^b | 2 029 (5), [2] | RR 1,29 (95 % KI, 0,63 till 2,63) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + g |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|--|---|--|-----------|
| Kardiovaskulära biverkningar, celecoxib | 7 732 (18), [2] | RR 1,24 (95 % KI, 0,86 till 1,80) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + g |
| Allvarlig biverkan, alla NSAID | 17 278 (40), [2] | RR 0,90 (95 % KI, 0,68 till 1,19) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + g |
| Allvarlig biverkan, traditionella NSAID ^a | 6 573 (20), [2] | RR 0,93 (95 % KI, 0,63 till 1,38) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + g |
| Allvarlig biverkan, Intermediära COX-hämmare ^b | 1 829 (5), [2] | RR 1,98 (95 % KI, 0,57 till 6,93) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + g |
| Allvarlig biverkan, celecoxib | 9 723 (23), [2] | RR 0,89 (95 % KI, 0,60 till 1,32) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | c + g |

a) Traditionella NSAID = diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen, piroxycam

b) Intermediära COX-hämmare= etodolak, meloxicam och nabumeton.

c) Avdrag för snedvridning på grund av att flera ingående primärstudier enligt författarnas bedömning rapporterat oklar risk för bias vid randomisering, allokering samt oklar eller hög risk of bias på grund av bortfall eller selektiv rapportering.

d) Avdrag på grund av att merparten av ingående primärstudier har av författarna bedömts som ha hög risk för bias på grund av inkomplett data och risk för selektiv rapportering.

e) avdrag på grund av att konfidensintervallet går från liten positiv effekt till liten negativ effekt.

f) avdrag för att konfidensintervall är brett och omfattar ingen eller nästan ingen effekt.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)
Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4657 |
| 2. | osteoarthritis:ti (Word variations have been searched) | 4895 |
| 3. | 1 OR 2 | 6995 |
| Combined sets | | |
| 4. | 3 | CDSR/81 DARE/324 HTA/97 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4676 |
| 2. | osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9824 |
| 3. | 1 OR 2 | 9824 |
| Intervention: Paracetamol | | |
| 4. | MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees | 2158 |
| 5. | acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7159 |
| 6. | 4 OR 5 | 7159 |

Intervention: NSAID

| | | |
|-----|---|-------|
| 7. | MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees | 5030 |
| 8. | MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees | 1552 |
| 9. | MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees | 613 |
| 10. | MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees | 1341 |
| 11. | MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees | 886 |
| 12. | MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees | 451 |
| 13. | MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees | 535 |
| 14. | ("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relif OR relifex OR mebutan OR "Rhoxal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti. | 24633 |
| 15. | 7-14 (OR) | 25633 |

Intervention: Opioides

| | | |
|-----|---|-------|
| 16. | MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees | 798 |
| 17. | MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees | 44 |
| 18. | MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees | 1183 |
| 19. | MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees | 116 |
| 20. | MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees | 511 |
| 21. | MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees | 216 |
| 22. | MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees | 3945 |
| 23. | MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees | 1089 |
| 24. | MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees | 4422 |
| 25. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 824 |
| 26. | MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees | 1059 |
| 27. | morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipeccain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadololor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or | 27258 |

sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

| | | |
|---------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| 28. | 16-27 (OR) | 28152 |
| Limits: publication year | | |
| 29. | 1990-2018 | |
| Combined sets | | |
| 30. | 3 AND 6 AND 29 | 544 CDSR/10 DARE/5 HTA/0 |
| 31. | 3 AND 15 AND 29 | 1297 CDSR/19 DARE/10 HTA/7 |
| 32. | 3 AND 28 AND 29 | 308 CDSR/7 DARE/3 HTA/0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2017
Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|-----------------------------------|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. (osteoarthritis):TI,HA,KW | 284 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

TI = title
 HA = health area
 KW = keywords

Embase via Elsevier 15 January 2018
Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/exp | 110,228 |
| 2. 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 3. 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw | 125,813 |
| 5. 1-4 (OR) | 132,479 |
| Intervention: Paracetamol | |
| 6. 'paracetamol'/exp | 79,071 |
| 7. 'cocodamol'/exp | 1,479 |
| 8. 'oxycodone plus paracetamol'/exp | 1,319 |
| 9. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp | 1,260 |
| 10. 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp | 953 |
| 11. (acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotro-pyl):ab,ti,kw,de | 85,194 |
| 12. 6–11 (OR) | 85,719 |
| Intervention: NSAIDs | |
| 13. 'acetylsalicylic acid'/exp/mj | 56,860 |
| 14. 'diclofenac'/exp/mj | 9,868 |
| 15. 'diclofenac potassium'/exp/mj | 215 |
| 16. 'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj | 44 |
| 17. 'piroxicam'/exp/mj | 3,849 |
| 18. 'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj | 74 |

| | | |
|-------------------------------|--|---------|
| 19. | 'cinnoxicam'/exp/mj | 47 |
| 20. | 'ibuprofen'/exp/mj | 12,354 |
| 21. | 'naproxen'/exp/mj | 7,109 |
| 22. | 'ketoprofen'/exp/mj | 4,204 |
| 23. | 'ketoprofen lysine'/exp/mj | 63 |
| 24. | 'celecoxib'/exp/mj | 4,336 |
| 25. | 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diclonate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or orthophen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or motrin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropioicin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheumat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketoprofen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'gen-nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relief:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apo-nabumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucox:ab,ti,kw | 123,473 |
| 26. | 13-25 (OR) | 152,362 |
| Intervention: Opioides | | |
| 27. | 'buprenorphine'/exp/mj | 5,650 |
| 28. | 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj | 451 |
| 29. | 'codeine'/exp/mj | 6,530 |
| 30. | 'cocodamol'/exp/mj | 150 |
| 31. | 'hydrocodone'/exp/mj | 644 |
| 32. | 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj | 82 |
| 33. | 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj | 3 |
| 34. | 'oxycodone'/exp/mj | 2,693 |
| 35. | 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj | 173 |
| 36. | 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj | 19 |
| 37. | 'hydromorphone'/exp/mj | 1,710 |
| 38. | 'pethidine'/exp/mj | 9,972 |
| 39. | 'fentanyl'/exp/mj | 16,456 |
| 40. | 'tramadol'/exp/mj | 3,883 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 41. | 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 94 |
| 42. | 'methadone'/exp/mj | 13,399 |
| 43. | 'codeine phosphate'/exp/mj | 384 |
| 44. | 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj | 1 |
| 45. | 'morphine'/exp/mj | 45,592 |
| 46. | morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromorphon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromorphone:ab,kw,ti or dihydronone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or eucodal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxiconum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipeain:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontofort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or conramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or sublimaze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or isocodeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolophine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or methadone:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti | 116,432 |
| 47. | 27-46 (OR) | 142,899 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 48. | 'systematic review'/de | 152,918 |
| 49. | 'meta analysis'/de | 135,448 |
| 50. | [cochrane review]/lim | 16,750 |
| 51. | 'review'/exp AND [1990-2007]/py | 1,125,723 |
| 52. | (systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab | 252,153 |
| 53. | 48-52 (OR) | 1,401,730 |
| 54. | 53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it) | 1,386,319 |
| Limits: language, publication year | | |
| 55. | [[danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim] AND [1990-2018]/py | |
| Combined sets | | |
| 56. | 5 AND 12 AND 54 AND 55 | 677 |

| | | |
|-----|------------------------|-----|
| 57. | 5 AND 26 AND 54 AND 55 | 514 |
| 58. | 5 AND 47 AND 54 AND 55 | 118 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. exp osteoarthritis/ | 60190 |
| 2. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti. | 69090 |
| 3. 1 or 2 | |
| Intervention: Paracetamol | |
| 4. exp Acetaminophen/ | 17829 |
| 5. (acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl).ab,kf,kw,ti. | 24353 |
| 6. 4 or 5 | 27776 |
| Intervention: NSAIDs | |
| 7. Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/ | 72693 |
| 8. ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropioicin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "RhoXal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucox).ab,kf,kw,ti. | 92618 |

| | | |
|---|---|------------|
| 9. | 7 or 8 | 110679 |
| Intervention: Opioides | | |
| 10. | buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ | 80392 |
| 11. | (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecaïn or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti. | 94188 |
| 12. | 10 or 11 | 112158 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 13. | Publication type: meta analysis or systematic reviews | |
| Limits: publication year, language | | |
| 14. | (yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish) | |
| Combined sets | | |
| 15. | 3 AND 6 AND 13 AND 14 | 111 |
| 16. | 3 AND 9 AND 13 AND 14 | 174 |
| 17. | 3 AND 12 AND 13 AND 14 | 35 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)
Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|--|----------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4754 |
| 2. | osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli)) | 10167 |
| 3. | 1 OR 2 | 10167 |
| Intervention: Tramadol | | |
| 4. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 831 |
| 5. | tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol | 2616 |
| 6. | 4 OR 5 | 2616 |
| Limits: publication year | | |
| 7. | Publication Year from 2005 to 2012 | |
| Combined sets | | |
| 8. | 3 AND 6 AND 7 | Central/ 31 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Embase via Elsevier 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | 'osteoarthritis'/exp | 112,636 |
| 2. | 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 3. | 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 4. | osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de | 129,701 |
| 5. | 1-4 (OR) | 136,440 |
| Intervention: Tramadol | | |
| 6. | 'tramadol'/exp/mj | 3,931 |
| 7. | 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 95 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 8. | tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or boidal- gic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontofort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topal- gic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tral- giol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tra- mabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tra- madolor:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti | 7,909 |
| 9. | 6-8 (OR) | 8,350 |
| Study types: randomised controlled trials² | | |
| 10. | 'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or as- sign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti | 2,217,904 |
| Limits: publication date, language, human studies | | |
| 11. | ((danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005- 2012]/py | |
| 12. | 'animal'/exp NOT 'human'/exp | 5,022,081 |
| Combined sets | | |
| 13. | 5 AND 9 | 464 |
| 14. | (10 AND 11 AND 13) NOT 12 | 124 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. exp osteoarthritis/ | 54640 |
| 2. ((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or cox- arthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli))).ab,kf,kw,ti. | 65547 |
| 3. 1 or 2 | 82000 |

² 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

| Intervention: Tramadol | | |
|---|--|-----------|
| 4. | exp Tramadol/ | 2726 |
| 5. | (tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or conramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm. | 4384 |
| 6. | 4 or 5 | 4674 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications) | | |
| 7. | ((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.) | 2789828 |
| Limits: publication year, language | | |
| 8. | (yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish)) | |
| Combined sets | | |
| 9. | 3 AND 6 | 195 |
| 10. | 7 AND 8 AND 9 | 46 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 2. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 3. 4 OR 5 | 13923 |

Combined sets

4.

**CDSR/55
DARE/746
Central/
12460
CRM/57
HTA/161**

EED/229

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion
:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | found |
|---|------------------|
| Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| 2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 defor-man*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 3. 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 4. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| 5. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,996</u> |
| 6. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 7. 3 AND 4 | 3356 |
| 8. 7 NOT 5 | 3327 |
| 9. | |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54041 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 3. 1 OR 2 | 77617 |
| 4. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 5. 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| 6. systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| 7. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| 8. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 9. 5 AND 6 | 2934 |
| 10. 12 NOT 7 | 2846 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Referenser

1. Cohen, MJ. Statistical power analysis for the behavioural sciences. Second edition. : Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
2. Osani, MC, Vaysbrot, EE, Zhou, M, McAlindon, TE, Bannuru, RR. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral NSAIDs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2019.
3. Bannuru, RR, Schmid, CH, Kent, DM, Vaysbrot, EE, Wong, JB, McAlindon, TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015; 162(1):46-54.
4. Coxib, traditional, NTC, Bhala, N, Emberson, J, Merhi, A, Abramson, S, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894):769-79.
5. Trelle, S, Reichenbach, S, Wandel, S, Hildebrand, P, Tschannen, B, Villiger, PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011; 342:c7086.
6. Whiting, P, Savovic, J, Higgins, JP, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69:225-34.
7. Jansen, JP, Trikalinos, T, Cappelleri, JC, Daw, J, Andes, S, Eldessouki, R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014; 17(2):157-73.
8. Jansen, JP, Fleurence, R, Devine, B, Itzler, R, Barrett, A, Hawkins, N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011; 14(4):417-28.

Rad: A3:7

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Paracetamol

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna, vilket med tiden kan ge symtom. Det saknas god samstämmighet mellan symtom och undersökningsfynd samt förekomst och grad av röntgenfynd, då sjukdomens påverkan på leden börjar innan förändringar syns på röntgen. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och öka funktionen. Paracetamol används vid olika tillstånd på grund av sin febernedsättande och analgetiska effekt. Mekanismen bakom paracetamols effekter är inte helt klarlagda.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med paracetamol:

- En mycket liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: genomsnittlig förändring på VAS-skala (0–100) –3,23 (95 % KI, –5,43 till –1,02) (hög tillförlitlighet). Enligt författarna till den systematiska översikten bedöms inte den smärtstillande effekten av paracetamol vara kliniskt betydelsefull.
- En mycket liten funktionsförbättring jämfört med placebo: genomsnittlig förändring på funktionskala (0–100) –2,92 (95 % KI, –4,89 till –0,95) (hög tillförlitlighet). Enligt författarna till den systematiska översikten bedöms inte den funktionsförbättrande effekten av paracetamol vara kliniskt betydelsefull.
- Risken för att uppleva någon biverkan vid kort tids behandling med paracetamol (upp till 24 veckor) är i stort sett lika stor som vid placebobehandling. Den absoluta risken att uppleva biverkan var 328 per 1 000 i gruppen som fick paracetamol jämfört mot 325 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken var 1,01 (95 % KI, 0,92 till 1,11) (hög tillförlitlighet).

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av paracetamol på livskvalitet vid artros i knä och höft.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

Utöver de biverkningsresultat som beskrivs ovan undersöktes flera aspekter på oönskade händelser:

Risken för allvarlig biverkan (endast preciserat i enlighet med varje ingående primärstudies egen definition) undersöktes i sex studier (3 209 deltagare). Den absoluta risken för allvarlig biverkan hos dem som fick paracetamol var 16 (8 till 29) per 1 000 personer jämfört med 11 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken var 1,39 (95 % KI, 0,73 till 2,53). Skattningarna är osäkra på grund av få händelser.

Risken för leverskada (abnorma leverprover) undersöktes i tre studier (1 237 deltagare). Den absoluta risken att uppvisa leverskada var 70 (36 till 136) per 1 000 hos dem som fick paracetamol jämfört med 18 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken var 3,79 (95 % KI, 1,94 till 7,39). Skattningarna är osäkra på grund av få händelser.

Risken för att avbryta behandlingen på grund av en biverkan inom 24 veckor undersöktes i sju RCT:er (3 023 deltagare). Den absoluta risken att avbryta behandlingen var 77 (59 till 100) per 1 000 hos dem som fick paracetamol jämfört med 65 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken för att avbryta behandlingen var 1,19 (95 % KI, 0,91 till 1,55).

Vid värderingen av biverkningar vid användning av paracetamol är det av vikt att beakta att ovan nämnda resultat är det som rapporterats från studier med kort behandlingstid. Vid längre tids behandling ökar risken för biverkningar.

Notera att ovan nämnda skattningar av risker vid paracetamolanvändning kommer från en systematisk översikt av en specifik population (personer med knä- eller höftartros). Den totala kunskapen om risker vid paracetamolanvändning är mer omfattande än vad som kommer fram i detta underlag. För mer kunskap om kända risker vid paracetamolanvändning, se exempelvis läkemedelsverkets och FASS hemsida.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvat för den mer generella frågeställningen om effekter av paracetamolanvändning vid artros. Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext.

Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt ut som utvärderat effekten av paracetamol vid knä- eller höftartros eller spinal smärta [1]. Under arbetets gång fick SBU kännedom om en nyligen publicerad systematisk översikt som beskrivs som en uppdatering. Dock har enbart frågeställningen om paracetamols effekt vid knä- och artros uppdaterats [2]. De båda systematiska översikterna är lika i upplägg, inkluderar samma antal randomiserade kliniska studier och kommer fram till väsentligen samma resultat. Den senare översikten bedömdes relevant för detta underlag då den bedömdes ha låg risk för snedvridning (låg risk för bias, ROBIS) samt för att den genomför sökning av primärstudier från senare datum (oktober år 2017) [2].

I granskningen i den systematiska översikten ingår tio studier som alla är randomiserade kliniska studier. Slutsatserna baseras på 2 355 personer (7 studier) för smärta, 2 354 personer (7 studier) på funktion och 3 253 personer (8 studier) på utfallet någon biverkan. Effekten på smärta och funktion utvärderades efter 3–12 veckors behandling och samtliga aspekter på biverkningar eller oönskade händelser utvärderades inom en period upp till 24 veckor.

Författarna bedömde att gränsen för den minsta kliniskt betydelsefulla effekten (minimal clinically important difference, MCID) var 9 steg på en 100-gradig skala för både utfallen smärta och funktion. Samma MCID har använts tidigare i andra systematiska översikter som undersökt effekter vid behandling av artros i knä- och höft [3].

Författarna gjorde en subgruppsanalys baserat på låg dos ($\leq 3,0$ gram/dag) eller hög dos ($\geq 3,9$ gram/dag) paracetamol jämfört med placebo, men rapporterar att de inte fann några väsentliga skillnader på snabb smärtlindring. Det fanns inte möjlighet att göra subgruppsanalyser på knä- respektive höftartros separat, då data inte var tillräckligt noggärdade i primärstudierna.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. Det saknas studier som undersöker paracetamols effekt på livskvalitet.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01.

| Beskrivning | Antal |
|---|--------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 2 108 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 74 ^a |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 (2) ^b |

a) Totalt sett av alla översikter som undersökt läkemedelsbehandling vid artros.

b) En systematisk översikt valdes ut [1]. Under arbetets gång uppdaterades denna översikt [2], varför den senare bedömdes som mest relevant att ta med.

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|-----------------------------|--|---|---|---|--|---|---|-----------|
| Leopoldino et al, 2019, [2] | Systematic review including 10 placebo controlled RCT:s. | Persons with clinical and imaging-based diagnosis of osteoarthritis in knee or hip. | I: paracetamol (dose range 1.95 to 4 grams/day) C: placebo | Pain 0–100 VAS scale (short term ^a), mean difference: –3.23 (95% CI, –5.43 to –1.02) 7 RCT:s | Function 0–100 (WOMAC, short term ^a), mean difference: –2.92 (95% CI, –4.89 to –0.95) 7 RCT:s | Any adverse event: RR 1.01 (95% CI, 0.92 to 1.11) 8 RCT:s Serious adverse event: RR: 1.36 (95% CI, 0.73 to 2.53) 6 RCT:s | Low risk of bias (ROBIS) Authors write that of the 10 studies there were generally no description of allocation procedure, all reported blinding of participants, two studies had high risk of attrition bias and four had | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|------------|---|--------|----------|--------------|---|-----------|
| | | | | | | | unclear risk. Six of the trials were industry funded. | |

a) Short term follow-up more than 2 weeks and less than 3 months

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|---|----------------------------|--|
| Smärta | 2 355 (7), [2] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | Smärtminskning på 100-gradig VAS-skala: -3,23 (95 % KI, -5,43 till -1,02) | Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ Mycket liten smärtminskning | (-)° | Evidensstyrka bedömd av SBU. Evidensstyrkan är den samma som den bedömning författarna gjort i den systematiska översikten, de dock fotnot C. Smärtminskningen vid paracetamol behandling är lägre än vad som bedömts vara minsta gränsen för klinisk relevans vid artros[4]. |
| Funktion | 2 354 (7), [2] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | Funktionsförbättring på 100-gradig skala | Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ | Risk för snedvridning (-)° | Evidensstyrka bedömd av |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|---|--|--|
| | | | | (WOMAC function): -2,92 (95 % KI -4,89 till -0,95) | Mycket liten funktionsförbättring | | SBU. Evidensstyrkan är den samma som den bedömning författarna gjort i den systematiska översikten. Funktionsförbättringen vid paracetamol behandling jämfört med placebo är lägre än vad som bedöms vara minsta gränsen för klinisk relevans vid artros [5]. |
| Biverkningar | 3 252 (8), [2] | 32 % (515/1 586) | 0 % (32 % till 32 %) | RR för någon biverkan: 1,01 (95 % KI, 0,92 till 1,11) | Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ Risk för biverkningar | Risk för snedvridning (-) ^c | Evidensstyrka bedömd av SBU. Evidensstyrkan är den samma som den bedömning författarna gjort i den systematiska översikten. |

c) Evidensgraderat av SBU som hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕) i likhet med författarna till den systematiska översikten. SBU noterar dock att det finns oklarheter i randomiseringsprocess, gruppallokering, och annan risk för snedvridning i många av de inkluderade studierna, se risk of bias-sammanfattning av de ingående primärstudierna av Leopoldino och medförfattare nedan.

Summary of Risk of Bias, Leopoldino et al. [2]

| | | | | | | | |
|-----------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Althman 2007 | ? | ? | + | + | + | + | ? |
| Amadio 1983 | ? | ? | + | + | - | ? | + |
| Case 2003 | ? | ? | + | + | + | + | + |
| Golden 2004 | ? | ? | + | + | + | + | ? |
| Herrero-Beaumont 2007 | + | + | + | + | ? | + | ? |
| Mitchell-Richard 2004 | ? | ? | + | + | + | + | + |
| Pincus 2004a | ? | ? | + | + | ? | + | ? |
| Pincus 2004b | ? | ? | + | + | ? | + | ? |
| Prior 2014 | + | + | + | + | ? | + | ? |
| Zocopi 1995 | ? | ? | + | + | + | ? | + |
| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------------------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4657 |
| 2. osteoarthritis:ti (Word variations have been searched) | 4895 |
| 3. 1 OR 2 | 6995 |
| Combined sets | |
| 4. 3 | CDSR/81 DARE/324 HTA/97 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4676 |
| 2. osteoarth* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9824 |
| 3. 1 OR 2 | 9824 |
| Intervention: Paracetamol | |
| 4. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees | 2158 |

| | | |
|-------------------------------|--|-------|
| 5. | acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriol or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7159 |
| 6. | 4 OR 5 | 7159 |
| Intervention: NSAID | | |
| 7. | MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees | 5030 |
| 8. | MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees | 1552 |
| 9. | MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees | 613 |
| 10. | MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees | 1341 |
| 11. | MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees | 886 |
| 12. | MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees | 451 |
| 13. | MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees | 535 |
| 14. | ("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprium OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relif OR relifex OR mebutan OR "RhoXal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti. | 24633 |
| 15. | 7-14 (OR) | 25633 |
| Intervention: Opioides | | |
| 16. | MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees | 798 |
| 17. | MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees | 44 |
| 18. | MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees | 1183 |
| 19. | MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees | 116 |
| 20. | MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees | 511 |
| 21. | MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees | 216 |
| 22. | MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees | 3945 |
| 23. | MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees | 1089 |
| 24. | MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees | 4422 |
| 25. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 824 |
| 26. | MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees | 1059 |

| | | |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| 27. | morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 27258 |
| 28. | 16-27 (OR) | 28152 |
| Limits: publication year | | |
| 29. | 1990-2018 | |
| Combined sets | | |
| 30. | 3 AND 6 AND 29 | 544 CDSR/10 DARE/5 HTA/0 |
| 31. | 3 AND 15 AND 29 | 1297 CDSR/19 DARE/10 HTA/7 |
| 32. | 3 AND 28 AND 29 | 308 CDSR/7 DARE/3 HTA/0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2017

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|-----------------------------------|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. (osteoarthritis):TI,HA,KW | 284 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

TI = title

HA = health area

KW = keywords

Embase via Elsevier 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/exp | 110,228 |
| 2. 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 3. 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw | 125,813 |
| 5. 1-4 (OR) | 132,479 |
| Intervention: Paracetamol | |
| 6. 'paracetamol'/exp | 79,071 |
| 7. 'cocodamol'/exp | 1,479 |
| 8. 'oxycodone plus paracetamol'/exp | 1,319 |
| 9. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp | 1,260 |
| 10. 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp | 953 |
| 11. (acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotropl):ab,ti,kw,de | 85,194 |

| | | |
|-------------------------------|---|---------|
| 12. | 6–11 (OR) | 85,719 |
| Intervention: NSAIDs | | |
| 13. | 'acetylsalicylic acid'/exp/mj | 56,860 |
| 14. | 'diclofenac'/exp/mj | 9,868 |
| 15. | 'diclofenac potassium'/exp/mj | 215 |
| 16. | 'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj | 44 |
| 17. | 'piroxicam'/exp/mj | 3,849 |
| 18. | 'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj | 74 |
| 19. | 'cinnoxicam'/exp/mj | 47 |
| 20. | 'ibuprofen'/exp/mj | 12,354 |
| 21. | 'naproxen'/exp/mj | 7,109 |
| 22. | 'ketoprofen'/exp/mj | 4,204 |
| 23. | 'ketoprofen lysine'/exp/mj | 63 |
| 24. | 'celecoxib'/exp/mj | 4,336 |
| 25. | 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diclonate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or orthophen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or motrin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropicocin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheumat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketoprofen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'gen-nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relif:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apo-nabumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucox:ab,ti,kw | 123,473 |
| 26. | 13-25 (OR) | 152,362 |
| Intervention: Opioides | | |
| 27. | 'buprenorphine'/exp/mj | 5,650 |
| 28. | 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj | 451 |
| 29. | 'codeine'/exp/mj | 6,530 |
| 30. | 'cocodamol'/exp/mj | 150 |

| | | |
|---|--|---------|
| 31. | 'hydrocodone'/exp/mj | 644 |
| 32. | 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj | 82 |
| 33. | 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj | 3 |
| 34. | 'oxycodone'/exp/mj | 2,693 |
| 35. | 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj | 173 |
| 36. | 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj | 19 |
| 37. | 'hydromorphone'/exp/mj | 1,710 |
| 38. | 'pethidine'/exp/mj | 9,972 |
| 39. | 'fentanyl'/exp/mj | 16,456 |
| 40. | 'tramadol'/exp/mj | 3,883 |
| 41. | 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 94 |
| 42. | 'methadone'/exp/mj | 13,399 |
| 43. | 'codeine phosphate'/exp/mj | 384 |
| 44. | 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj | 1 |
| 45. | 'morphine'/exp/mj | 45,592 |
| 46. | morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromorphon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromorphone:ab,kw,ti or dihydrone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxycodeinone:ab,kw,ti or oxycodeinon:ab,kw,ti or eucodal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxiconum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipecaïn:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or sublimaze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or iso-codeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolo-phine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or methadone:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti | 116,432 |
| 47. | 27-46 (OR) | 142,899 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 48. | 'systematic review'/de | 152,918 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 49. | 'meta analysis'/de | 135,448 |
| 50. | [cochrane review]/lim | 16,750 |
| 51. | 'review'/exp AND [1990-2007]/py | 1,125,723 |
| 52. | (systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab | 252,153 |
| 53. | 48-52 (OR) | 1,401,730 |
| 54. | 53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it) | 1,386,319 |
| Limits: language, publication year | | |
| 55. | (([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990-2018])/py | |
| Combined sets | | |
| 56. | 5 AND 12 AND 54 AND 55 | 677 |
| 57. | 5 AND 26 AND 54 AND 55 | 514 |
| 58. | 5 AND 47 AND 54 AND 55 | 118 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. exp osteoarthritis/ | 60190 |
| 2. (osteoarth* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti. | 69090 |
| 3. 1 or 2 | |
| Intervention: Paracetamol | |
| 4. exp Acetaminophen/ | 17829 |
| 5. (acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acetaminophen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropy).ab,kf,kw,ti. | 24353 |
| 6. 4 or 5 | 27776 |
| Intervention: NSAIDs | |
| 7. Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/ | 72693 |

| | | |
|---|---|--------|
| 8. | ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprium or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropiciocin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or kesses or sympal or quiralam or quirigel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "RhoXal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucoc).ab,kf,kw,ti. | 92618 |
| 9. | 7 or 8 | 110679 |
| Intervention: Opioides | | |
| 10. | buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ | 80392 |
| 11. | (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidone or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipeccain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ II" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadololor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinx or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti. | 94188 |
| 12. | 10 or 11 | 112158 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 13. | Publication type: meta analysis or systematic reviews | |
| Limits: publication year, language | | |
| 14. | (yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish) | |
| Combined sets | | |
| 15. | 3 AND 6 AND 13 AND 14 | 111 |
| 16. | 3 AND 9 AND 13 AND 14 | 174 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|---|----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4754 |
| 2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli)) | 10167 |
| 3. 1 OR 2 | 10167 |
| Intervention: Tramadol | |
| 4. MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 831 |
| 5. tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol | 2616 |
| 6. 4 OR 5 | 2616 |
| Limits: publication year | |
| 7. Publication Year from 2005 to 2012 | |
| Combined sets | |
| 8. 3 AND 6 AND 7 | Central/ 31 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Embase via Elsevier 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/exp | 112,636 |
| 2. 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 3. 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 4. osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de | 129,701 |
| 5. 1-4 (OR) | 136,440 |
| Intervention: Tramadol | |
| 6. 'tramadol'/exp/mj | 3,931 |
| 7. 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 95 |
| 8. tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti | 7,909 |
| 9. 6-8 (OR) | 8,350 |
| Study types: randomised controlled trials¹ | |
| 10. 'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti | 2,217,904 |

¹ 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

| Limits: publication date, language, human studies | | |
|--|--|-----------|
| 11. | ((danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005-2012]/py | |
| 12. | 'animal'/exp NOT 'human'/exp | 5,022,081 |
| Combined sets | | |
| 13. | 5 AND 9 | 464 |
| 14. | (10 AND 11 AND 13) NOT 12 | 124 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. exp osteoarthritis/ | 54640 |
| 2. ((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli))).ab,kf,kw,ti. | 65547 |
| 3. 1 or 2 | 82000 |
| Intervention: Tramadol | |
| 4. exp Tramadol/ | 2726 |
| 5. (tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm. | 4384 |
| 6. 4 or 5 | 4674 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications) | |
| 7. ((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.) | 2789828 |
| Limits: publication year, language | |
| 8. (yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish)) | |

| Combined sets | | |
|----------------------|---------------|-----|
| 9. | 3 AND 6 | 195 |
| 10. | 7 AND 8 AND 9 | 46 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Machado, GC, Maher, CG, Ferreira, PH, Pinheiro, MB, Lin, CW, Day, RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015; 350:h1225.
2. Leopoldino, AO, Machado, GC, Ferreira, PH, Pinheiro, MB, Day, R, McLachlan, AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2:CD013273.
3. Wandel, S, Juni, P, Tendal, B, Nuesch, E, Villiger, PM, Welton, NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 341:c4675.
4. Katz, NP, Paillard, FC, Ekman, E. Determining the clinical importance of treatment benefits for interventions for painful orthopedic conditions. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2015; 10:24.
5. Devji, T, Guyatt, GH, Lytvyn, L, Brignardello-Petersen, R, Foroutan, F, Sadeghirad, B, et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open*. 2017; 7(5):e015587.

Rad: A3:8¹

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Opioider

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna, vilket med tiden kan ge symtom. Smärta och nedsatt funktion är vanligt, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och öka funktionen. Det saknas god samstämmighet mellan symtom och undersökningsfynd samt förekomst och grad av röntgenfynd, då sjukdomens påverkan på leden börjar innan förändringar syns på röntgen. Opioider utövar sin analgetiska effekt genom att förändra smärtupplevelsen och höja smärtröskeln.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *opioider* (*samtliga*):

- Troligen liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,28$ (95 % KI, $-0,35$ till $-0,20$) (måttlig tillförlitlighet). Enligt författarna till den systematiska översikten motsvarar effekten en smärtminskning på 0,7 centimeter på en VAS-skala 1–10.
- En liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,26$ (95 % KI, $-0,35$ till $-0,17$) (hög tillförlitlighet). Enligt författarna till den systematiska översikten motsvarar effekten en funktionsförbättring på 0,6 enheter på WOMAC:s funktions skala 1–10.
- Troligen en måttligt ökad risk för att uppleva biverkan av behandlingen jämfört med placebo; RR 1,49 (95 % KI, 1,35 till 1,63) (måttlig tillförlitlighet). Enligt författarna till den systematiska översikten motsvarar detta en numbers-needed-to-harm på 14 (95 % KI, 11 till 19).

Vid artros i knä- eller höftleden ger transdermal behandling (depotplåster) med *buprenorfin*:

- Möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,19$ (95 % KI, $-0,30$ till $-0,09$) (låg tillförlitlighet).
- Möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,23$ (95 % KI, $-0,40$ till $-0,05$) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger transdermal behandling (depotplåster) med *fentanyl*:

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Opioider vid artros".

- Möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,22$ (95 % KI, $-0,42$ till $-0,03$) (låg tillförlitlighet).
- Möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,28$ (95 % KI, $-0,48$ till $-0,09$) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *hydromorfon*:

- Det går inte att bedöma om hydromorfon har någon smärtlindrande effekt jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att kunna bedöma om hydromorfon har någon effekt på funktionsförbättring eller jämfört med placebo.

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *kodein*:

- Möjligen en måttlig smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,51$ (95 % KI, $-1,01$ till $-0,01$) (låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma om kodein jämfört med placebo har någon effekt på funktionsförbättring (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *morfin*:

- Möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,25$ (95 % KI, $-0,42$ till $-0,09$) (låg tillförlitlighet).
- Möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,20$ (95 % KI, $-0,38$ till $-0,02$) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *oxykodon*:

- Troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,31$ (95 % KI, $-0,47$ till $-0,15$) (måttlig tillförlitlighet).
- Möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,30$ (95 % KI, $-0,58$ till $-0,01$) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *tapentadol*:

- Troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo: SMD $-0,31$ (95 % KI, $-0,46$ till $-0,16$) (måttlig tillförlitlighet).
- De går inte att bedöma om tapentadol jämfört med placebo har någon effekt på funktionsförbättring. (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *tramadol*:

- Troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo, genomsnittsförbättring: $-8,47$ (95 % KI, $-12,05$ till $-4,90$) på en 100 gradig VAS-skala. (måttlig tillförlitlighet).
- Troligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo: SMD $-0,31$ (95 % KI, $-0,46$ till $-0,16$) (måttlig tillförlitlighet).

- Troligen en påtagligt ökad risk för att uppleva en lindrig, RR 2,17 (95 % KI, 1,77 till 2,66) eller allvarlig biverkan, RR 2,67 (95 % KI, 1,96 till 3,63), jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet).

Klinisk relevans

Vid bedömning av nyttan av opioidanalgetika vid artrossmärta är det av stor vikt att väga in omfattningen av studieunderlaget och att uppföljningstiden är kort. Vid längre tids behandling, som vid behandling av kronisk artrossmärta, finns risk för beroendutveckling vilket ökar risken för biverkningar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

I den inkluderade systematiska översikten som undersökt effekterna av opioider (exklusive tramadol) rapporterades flera utfall på biverkningar och oönskade effekter. Risken för allvarlig biverkan (sjukhusvårdskrävande, permanenta men/skada eller död) var 1,3 procent hos dem som erhöll någon slags opioidbehandling jämfört med 0,4 procent hos dem som fick placebo (3 studier med 681 deltagare). Den relativa risken för allvarlig biverkan var 3,35 (95 % KI, 0,83 till 13,56).

Hos personer som behandlats med någon opioid avslutade 6,4 procent sin behandlingen på grund av biverkningar. Motsvarande siffror i placebogruppen var 1,7 procent. Den relativa risken för att avsluta behandlingen var 3,76 gånger högre (95 % KI, 2,93 till 4,82) för dem som behandlats med en opioid jämfört med dem som fått placebo (19 studier, 7 712 deltagare).

Individer som behandlades med någon slags opioidbehandling hade större sannolikhet att rapportera upplevd biverkan: 22 procent av dem som behandlades med en opioid rapporterade att de upplevde minst en biverkan jämfört med 15 procent för dem som behandlats med placebo, vilket ger en numbers-needed to harm (NNH) på 14 (95 % KI, 11 till 19). Den relativa risken att uppleva en biverkan var 1,49 (95 % KI, 1,35 till 1,63), (10 studier, 4 898 deltagare).

Den systematiska översikten rapporterade även resultat över risken för biverkningar för enskilda preparat. SBU har valt att inte rapportera och evidensgraderna dessa. Skälet är att för flera preparat finns endast en eller ett fåtal studier, vilket ofta medför låg precision på estimatet och låg eller mycket låg tillförlitligheten i evidensgraderingen, trots att de flesta opioider har välkända biverkningar. Författarnas metaanalyser över totala och enskilda preparats relativa risk för någon biverkan återfinns i Bilaga 1. För mer kunskap om kända risker vid användning av specifika opioidpreparat hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets och FASS hemsida.

I den systematiska översikten som undersökt effekter av tramadol vid artros och som ligger till grund för detta underlag [1] fick 21 procent av de tramadolbehandlade en allvarlig biverkan jämfört mot 8 procent hos dem som fick placebo. Den relativa risken för allvarlig biverkan (definierat som allvarlig nog för att avbryta behandling) var 2,67 (95 % KI, 1,96 till 3,63) för dem som fått tramadol jämfört med placebo. NNH för allvarlig biverkan var 8 (95 % KI, 7 till 12) (7 studier, 1 336 deltagare).

Hos de som fick tramadol fick 39 procent en mindre allvarlig biverkan. Motsvarande siffra hos dem som fick placebo var 18 procent. Den relativa risken för att uppleva mindre allvarliga biverkningar (illamående, förstoppning) för dem som fick tramadol var 2,17 (95 % KI, 1,77 till 2,66) gånger högre än jämfört med dem som fått placebo. Denna risk motsvarar en NNH (numbers-needed-to-harm) på 5 (95 % KI, 4 till 7), (4 studier, 953 deltagare).

I de enskilda primärstudier som undersökt effekten av tramadol mot placebo rapporterade en studie [2] att 79 procent av dem som behandlades med tramadol rapporterade upplevelse av biverkan mot 69,5 procent för dem som behandlades med placebo. Illamående, förstoppning och svettningar var mer vanligt förekommande hos tramadolbehandlade än hos dem som fick placebo [2]. I den andra primärstudien [3] rapporterade 66 procent av de som fick behandling med tramadol i den öppna fasen (med kännedom att de fick aktiv behandling) upplevelse av någon biverkan; 83 procent av dessa patienter bedömde de oönskade effekterna som milda eller måttliga. I den blindade fasen av studien rapporterade 59 procent upplevd biverkan och 10 procent avslutade behandlingen på grund av detta. De vanligaste upplevda biverkningarna hos dem som erhöll tramadol i den blindade delen av studien var illamående, förstoppning, yrsel och insomningsproblem [3].

Vid värderingen av biverkningar vid användning av opioidanalgetika är det av vikt att beakta att ovan nämnda resultat är det som rapporterats från studier med kort behandlingstid. Vid längre tids behandling ökar risken för biverkningar. I en systematisk översikt där man studerat risken för biverkningar under medel- till långvarig behandling med opioder (2 veckor till 13 månaders längd, där de flesta studiernas uppföljningstid var mellan 6 till 16 veckor) av kroniskt, icke-malign smärta, rapporterades att 7,5 procent av dem som fick opioder utvecklade någon allvarlig biverkan och att 78 procent utvecklade någon biverkan totalt sett under behandlingsperioden [4].

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som

regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvat för den mer generella frågeställningen om effekter av opioidbehandling vid artros. Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt från år 2014 ut för opioidbehandling vid artros [5]. Denna är en uppdatering av en systematisk översikt från år 2009 med samma frågeställning. Ingen av dessa översikter inkluderar opioiden tramadol [6]. I granskningen ingår även en systematisk översikt som specifikt utvärderat effekten av tramadol vid artros [1]. Denna översikt är från år 2006. Någon systematisk översikt av nyare datum som utvärderat effekten av tramadol vid artros har inte påträffats. Vi har även sökt randomiserade och kontrollerade primärstudier som undersökt effekten av tramadol gentemot placebo och som tillkommit efter år 2006. Denna sökning resulterade i 141 referenser varav sju [2, 3, 7-11] bedömdes relevanta och där artiklarna lästes i fulltext. Tre artiklar exkluderades på grund av felaktig kontrollbetingelse [8, 9, 11] och två exkluderades då de bedömdes ha hög risk för bias (RoB 2) framför allt på grund av omfattande bortfall. De återstående två studierna [2, 3] tillsammans med primärstudierna från den systematiska översikten [1] togs med i detta underlag.

Slutsatserna som rör opioider (exklusive tramadol) och utfallet smärta baseras på totalt 8 275 individer och stratifierade analyser på olika preparat har gjorts på grupper omfattande 179 till 2 943 individer. Motsvarande siffror som rör utfallet funktion är totalt 3 553 individer med stratifierade analyser på olika preparat på grupper omfattande 169 till 680 individer. Slutsatserna som rör biverkningar baseras på tre studier och 681 deltagare för utfallet allvarliga biverkningar och nio studier med 4 898 deltagare för upplevelse av någon biverkan.

Författarna i översikten gjorde även subgruppsanalyser på effekten av opioider på smärta hos dem med enbart knäartros SMD $-0,22$ (95 % KI, $-0,41$ till $-0,04$) (4 studier); enbart höftartros SMD $-0,33$ (95 % KI, $-0,93$ till $0,28$) (2 studier) respektive hos grupper med knä eller höftartros SMD $-0,29$ (95 % KI, $-0,38$ till $-0,20$) (16 studier).

Vid analysen av effekten där samtliga opioidpreparat ingår omräknades olika preparat i morfinekvalenter enligt följande: 10 mg peroral morfin bedömdes motsvara 65 mg peroral kodein, 2 mg peroral hydromorfon, 7,5 mg peroral oxikodon eller 25 µg/timme motsvara 90 mg peroral morfin per dag och buprenorfin 10 µg/timme bedömdes motsvara 15 mg peroral morfin per dag. Flera olika doser och doseringsintervall förekom i primärstudierna. Någon genomsnittlig dos beräknades inte, men dosspannen för respektive preparat återges i tabellen.

Slutsatserna som rör tramadol och utfallet smärta baseras dels på 692 individer i en systematisk översikt [1] dels två primärstudier med totalt 666 individer. I den ena av primärstudierna användes en cross over-design, där varje deltagare bidrog med data till såväl behandlings- som kontrollgrupp [2]. Slutsatserna som rör tramadol och utfallet funktion baseras dels på 983 individer från samma systematiska översikt [1] samt den randomiserade studien med cross over-design [2].

På grund av oklarheter i primärdata och skillnader i använda skalor bedömdes det inte vara möjligt att göra metaanalyser över tramadols effekter på smärta och funktion. Resultaten för översikten och primärstudierna rapporteras separat i Bilaga 1.

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av opioider på livskvalitet.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01. Primärstudier (tramadol) söktes i Cochrane (uppdatering av systematisk översikt), Embase och Medline 2018-04-01

| Beskrivning | Antal SÖ | Antal primärstudier (tramadol) |
|---|-----------------|--------------------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 2108 | 141 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 74 ^a | 7 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 2 | 2 |

a) Totalt sett av alla översikter som undersökt läkemedelsbehandling vid artros

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar och oönskade effekter | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|---|--|--|--|--|---|-----------|
| Da Costa et al, 2014 [5] | Systematic review and meta-analyses including 22 RCT:s | Total of 8 275 participants with clinically or radiologically confirmed osteoarthritis in the knee or hip | I: Any type of opioid (except tramadol), oral or transdermal including stratified analyses for buprenorphine, codeine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone C: Placebo/no intervention Buprenorphine dose range in primary studies: 5–20 µg/hour | All opioids: SMD –0.28 (95% CI, –0.35 to –0.20) Buprenorphine SMD –0.19 (95% CI, –0.30 to –0.09) Codeine: SMD –0.51 (95% CI, –1.01 to –0.01) | All opioids: SMD –0.26 (95% CI, –0.35 to –0.17) Buprenorphine SMD –0.23 (95% CI, –0.40 to –0.05) Codeine: SMD –0.42 (95% CI, –0.74 to –0.10) | All opioids: RR 1.49 (95% CI, 1.35 to 1.63) Buprenorphine: RR 1.25 (95% CI, 1.09 to 1.42) Codeine: RR 1.28 (95% CI, 0.94 to 1.75) | SBU rating or risk of bias in systematic review: low risk of bias (ROBIS) Author's judgement: Six trials (27%) reported both adequate sequence generation and adequate allocation concealment, two | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar och oönskade effekter | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|------------|--|---|---|--|---|-----------|
| | | | Codeine dose range in primary studies: 180–200 mg daily | Fentanyl: SMD –0.22 (95% CI, –0.42 to –0.03) | Fentanyl: SMD –0.28 (95% CI, –0.48 to –0.09) | Fentanyl: RR 1.55 (95% CI, 1.33 to 1.81) | only adequate sequence generation. Twelve studies had low quality of reporting hampering judgements about sequence generation and concealment of allocation. Seventeen studies reported using ITT-analysis, but only one were considered using it at end of treatment. Large variety of drop outs in both experimental groups and control groups for both pain and function. Most primary studies were funded by industry. | |
| | | | Fentanyl dose range in primary studies: 25 µg/hour | Hydromorphone: SMD 0.04 (95% CI, –0.19 to 0.28) | | | | |
| | | | Hydromorphone dose range in primary studies: 4–32 mg daily | Morphine: SMD –0.25 (95% CI, –0.42 to –0.09) | Morphine: SMD –0.20 (95% CI, –0.38 to –0.02) | Morphine: RR 1.10 (95% CI, 0.89 to 1.35) | | |
| | | | Morphine dose range in primary studies: 30–40 mg daily | Oxycodone: SMD –0.31 (95% CI, –0.47 to –0.15) | Oxycodone: SMD –0.30 (95% CI, –0.58 to –0.01) | Oxycodone: RR 1.69 (95% CI, 1.47 to 1.95) | | |
| | | | Oxycodone dose range in primary studies: 10–100 mg daily | Tapendatol: SMD –0.31 (95% CI, –0.46 to –0.16) | Tapendatol: SMD –0.15 (95% CI, –0.45 to 0.16) | Tapendatol: RR 1.39 (95% CI, 1.17 to 1.66) | | |
| | | | Tapendatol dose range in primary studies: 100–500 mg daily | | | | | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar och oönskade effekter | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------------------------------|--|--|--|---|--|--|--|
| Cepeda et al, 2006 [1] | Systematic review including 11 RCT:s | Total of 1 939 participants with symptomatic osteoarthritis of the knee and/or hip of whom 1 019 received tramadol or tramadol/paracetamol and 920 received placebo. | I: tramadol (100–400 mg)/paracetamol C: placebo | VAS scale (0–100) mean change: –8.47 (95% CI, –12.05 to –4.90) Results based on 3 RCT:s. Pain scores in primary studies included global pain, WOMAC pain and VAS scores. | WOMAC index score (1–10), mean change: –0.34 (95% CI, –0.49 to –0.19). Results based on 4 RCT:s. Function scores in primary studies included WOMAC global scale, WOMAC OA index and WOMAC disability sub score. | Minor adverse events: RR 2.17 (95% CI, 1.77 to 2.66) Results based on 4 RCT:s. Major adverse events: RR 2.67 (95% CI, 1.96 to 3.63) Results based on 7 RCT:s. | SBU rating or risk of bias in systematic review: low risk of bias (ROBIS) Authors assessed risk of bias in primary studies. All but one study were industry funded. For pain outcome: all 3 studies did not have concealed allocation, one study did not describe randomization and one study did not perform ITT-analysis. For function outcome: 1 out of four had no co quality concerns. 3 out of 4 did not have concealed allocation, one | Results of mean change in WOMAC score is lower than suggested minimal important differences in de generative knee outcomes [12]. |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar och oönskade effekter | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|-----------------------------------|---|---|--|---|------------------------------------|---|--|
| | | | | | | | <p>did not describe randomization and one had no ITT-analysis.</p> <p>Authors detected four unpublished studies that showed no effect of tramadol on pain intensity and when including them in a sensitivity analysis would render the results in the SR not statistically significant.</p> | |
| Thorne et al, 2008, [2] | RCT. Cross-over design 4+4 weeks. | <p>100 persons with clinical and radiographically verified osteoarthritis requiring analgesic pain relief.</p> <p>77 available for analysis</p> | <p>I: tramadol 150 mg titrated to 200/300 or 400 mg once daily. Average daily dose at last week of treatment: 340 mg</p> <p>C: placebo, titrated to 200, 300 or 400 mg. Average dose at last week of treatment: 372 mg.</p> <p>After 4 weeks each participant crossed</p> | <p>VAS (0–100)</p> <p>ITT analysis post treatment means: I: 38.2 (SD 22.7) C: 47.7 (SD 25.7)</p> | <p>WOMAC physical function subscale (0–1 700)</p> <p>ITT analysis post treatment means: I: 656.1 (SD 353.4) C: 773.1 (SD 404.2)</p> | | <p>RoB 2 – moderate risk of bias.</p> | <p>Attrition 23%</p> <p>Analyses based on all data, meaning that means were summed for all trial phases.</p> |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Biverkningar och oönskade effekter | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|--|---|---|---------------------|------------------------------------|---|--|
| Burch et al, 2007, [3] | Multicenter RCT with first open label phase followed by double blinded 12 week phase. | 646 persons with osteoarthritis in the knee requiring analgesic pain relief. | over to the alternative treatment. I: tramadol, starting dose 100 mg, titrated to final dose of 200 or 300 mg once daily. Control: placebo, titrated up to final dose | Pain on PI-NRS scale (0–10) Mean difference: I: 3.03 (SD 2.12) C: 2.29 (SD 1.97) | No function outcome | | RoB 2 – moderate risk of bias. No information about conflict of interest or financial support. Likely industry sponsored, potentially affecting reporting. | 491 individuals completed 12-week course. Analysis based on 589 individuals using last individual visit data. Study used open label phase initially, implying that an adherent population without serious adverse events were selected for double blinded phase. |

VAS = Visual analogue scale; WOMAC= The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; PI-NRS = Pain intensity Numeric Rating scale (0–10); ITT analysis = Intention-to-treat analysis

Summering av effekt och evidensstyrka för opioder (exklusive tramadol)

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------|--|---|---|--|---|
| Smärta alla opioder | 8 275 (22), [5] | SMD -0,28 (95 % KI, -0,35 till -0,20) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtlindring | Risk för snedvridning (-1) | b + f Författarnas bedömning: hög tillförlitlighet |
| Smärta buprenorfin | 1 401 (4), [5] | SMD -0,19 (95 % KI, -0,30 till -0,09) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtlindring | Risk för snedvridning (-2) | a + b |
| Smärta kodein | 179 (3), [5] | SMD -0,51 (95 % KI, -1,01 till -0,01) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Måttlig smärtlindring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | a + b + c |
| Smärta fentanyl | 399 (1), [5] | SMD -0,22 (95 % KI, -0,42 till -0,03) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtlindring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | a + c + d |
| Smärta hydromorfon | 275 (1), [5] | SMD 0,04 (95 % KI, -0,19 till 0,28) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) Precision (-1) | a + b + c + d |
| Smärta morfin | 638 (2), [5] | SMD -0,25 (95 % KI, -0,42 till 0,09) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtlindring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | b + c |
| Smärta oxikodon | 2 943 (10), [5] | SMD -0,31 (95 % KI, -0,47 till -0,15) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtlindring | Risk för snedvridning (-) Heterogenitet (-) | b + e |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------------------|--|---|--|--|--|
| Smärta tapentadol | 1 795 (4), [5] | SMD -0,31 (95 % KI, -0,46 till -0,16) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtlindring | Risk för snedvridning (-1) | b |
| Funktion alla opioder | 3 553 (12), [5] | SMD -0,26 (95 % KI, -0,35 till -0,17) | Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ Liten funktionsförbättring | | Författarnas bedömning: hög tillförlitlighet |
| Funktion buprenorfin | 524 (2), [5] | SMD -0,23 (95 % KI, -0,40 till -0,05) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | b + c |
| Funktion kodein | 169 (2), [5] | SMD -0,42 (95 % KI, -0,74 till -0,10) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) Precision (-1) | a + b + c + d |
| Funktion fentanyl | 399 (1), [5] | SMD -0,28 (95 % KI, -0,48 till -0,09) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | b + d |
| Funktion morfin | 638 (2), [5] | SMD -0,20 (95 % KI, -0,38 till -0,02) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) | b + c |
| Funktion oxikodon | 680 (4), [5] | SMD -0,30 (95 % KI, -0,58 till -0,01) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) Heterogenitet (-) ^h | b + c + e + h |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------------|--|---|---|--|---------------|
| Funktion tapendatol | 520 (2), [5] | SMD -0,15 (95 % KI, -0,45 till 0,16) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1) Precision (-2) | b + c + d + e |
| Biverkningar alla opioder | 4 898 (10), [5] | RR 1,49 (95 % KI, 1,35 till 1,63) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Risk för biverkan | Risk för snedvridning (-1) | (b) |

- a) Avdrag för risk för snedvridning på grund av oklar slumpfördelning/allokering i flera ingående studier b) avdrag för risk för snedvridning på grund av att ITT-analys inte använts eller osäkert om den använts i flera studier. c) avdrag för bristande precision på grund av brett konfidensintervall d) analys baseras på en eller få mindre studier e) bristande heterogenitet – skillnad i estimat och konfidensintervall mellan studier överlappar ej f) trattdiagram och Eggers-test talar för publikationsbias g) avdrag gör för -0,5 poäng för heterogenitet och -0,5 poäng för bristande precision

Summering av effekt och evidensstyrka för tramadol

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|---|----------------------------|-----------|
| Smärta | 749 (3), [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpligt | SMD: -8,47 (95 % KI, -12,05 till -4,90) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Smärtlindring | Risk för snedvridning (-1) | a + b |

| Effektått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------|--|-------------------------------|--|--|---|----------------------------|-----------|
| Funktion | 990 (4), [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämbart | SMD: -0,34 (95 % KI, -0,49 till -0,19) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Funktionsförbättring | Risk för snedvridning (-1) | a + b |
| Biverkningar, lindriga | 953 (4), [1], lindriga biverkningar | Ej beräknat | Lindriga biverkningar: NNH: 5 (95 % KI, 4 till 7) | Lindriga biverkningar: RR 2,17 (95 % KI, 1,77 till 2,66) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Risk för lindrig biverkan | Risk för snedvridning (-1) | a + b |
| Biverkningar, allvarliga | 1 336 (7), [1], allvarliga biverkningar | Ej beräknat | Allvarliga biverkningar, NNH: 8 (95 % KI, 7 till 12) | Allvarliga biverkningar: RR 2,67 (95 % KI, 1,96 till 3,63) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Risk för allvarlig biverkan | Risk för snedvridning (-1) | a + b |

NNH = numbers needed to harm

a) Avdrag för risk för snedvridning på grund av oklar slumpfördelning/allokering i flera ingående studier b) avdrag för risk för snedvridning på grund av att ITT-analys inte använts eller osäkert om den använts i flera studier

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDSs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------------------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4657 |
| 2. osteoarthritis:ti (Word variations have been searched) | 4895 |
| 3. 1 OR 2 | 6995 |
| Combined sets | |
| 4. 3 | CDSR/81 DARE/324 HTA/97 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

HTA = Health Technology Assessments

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4676 |
| 2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9824 |
| 3. 1 OR 2 | 9824 |
| Intervention: Paracetamol | |
| 4. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees | 2158 |
| 5. acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriol or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7159 |
| 6. 4 OR 5 | 7159 |
| Intervention: NSAID | |
| 7. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees | 5030 |
| 8. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees | 1552 |
| 9. MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees | 613 |
| 10. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees | 1341 |
| 11. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees | 886 |
| 12. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees | 451 |
| 13. MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees | 535 |
| 14. ("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relif OR relifex OR mebutan OR "Rhoxal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucocx).ab,kf,kw,ti. | 24633 |
| 15. 7-14 (OR) | 25633 |

Intervention: Opioides

| | | |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| 16. | MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees | 798 |
| 17. | MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees | 44 |
| 18. | MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees | 1183 |
| 19. | MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees | 116 |
| 20. | MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees | 511 |
| 21. | MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees | 216 |
| 22. | MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees | 3945 |
| 23. | MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees | 1089 |
| 24. | MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees | 4422 |
| 25. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 824 |
| 26. | MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees | 1059 |
| 27. | morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydronone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadol or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 27258 |
| 28. | 16-27 (OR) | 28152 |
| Limits: publication year | | |
| 29. | 1990-2018 | |
| Combined sets | | |
| 30. | 3 AND 6 AND 29 | 544 CDSR/10 DARE/5 HTA/0 |
| 31. | 3 AND 15 AND 29 | 1297 CDSR/19 DARE/10 HTA/7 |
| 32. | 3 AND 28 AND 29 | 308 CDSR/7 DARE/3 HTA/0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2017

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|-----------------------------------|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. (osteoarthritis):TI,HA,KW | 284 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

TI = title

HA = health area

KW = keywords

Embase via Elsevier 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/exp | 110,228 |
| 2. 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 3. 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*:ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw | 125,813 |
| 5. 1-4 (OR) | 132,479 |
| Intervention: Paracetamol | |
| 6. 'paracetamol'/exp | 79,071 |
| 7. 'cocodamol'/exp | 1,479 |
| 8. 'oxycodone plus paracetamol'/exp | 1,319 |
| 9. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp | 1,260 |
| 10. 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp | 953 |
| 11. (acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotropyl):ab,ti,kw,de | 85,194 |
| 12. 6–11 (OR) | 85,719 |
| Intervention: NSAIDs | |
| 13. 'acetylsalicylic acid'/exp/mj | 56,860 |
| 14. 'diclofenac'/exp/mj | 9,868 |
| 15. 'diclofenac potassium'/exp/mj | 215 |
| 16. 'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj | 44 |
| 17. 'piroxicam'/exp/mj | 3,849 |
| 18. 'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj | 74 |
| 19. 'cinnoxicam'/exp/mj | 47 |
| 20. 'ibuprofen'/exp/mj | 12,354 |
| 21. 'naproxen'/exp/mj | 7,109 |
| 22. 'ketoprofen'/exp/mj | 4,204 |
| 23. 'ketoprofen lysine'/exp/mj | 63 |
| 24. 'celecoxib'/exp/mj | 4,336 |
| 25. 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diclonate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or | 123,473 |

voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or ortho-phen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mo-bic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or mo-trin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropicocin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxen-ate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheu-mat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or keto-profen:ab,ti,kw or dexketoprofen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'gen-nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relief:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apo-nabumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucox:ab,ti,kw

| | | |
|-------------------------------|--|---------|
| 26. | 13-25 (OR) | 152,362 |
| Intervention: Opioides | | |
| 27. | 'buprenorphine'/exp/mj | 5,650 |
| 28. | 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj | 451 |
| 29. | 'codeine'/exp/mj | 6,530 |
| 30. | 'cocodamol'/exp/mj | 150 |
| 31. | 'hydrocodone'/exp/mj | 644 |
| 32. | 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj | 82 |
| 33. | 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj | 3 |
| 34. | 'oxycodone'/exp/mj | 2,693 |
| 35. | 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj | 173 |
| 36. | 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj | 19 |
| 37. | 'hydromorphone'/exp/mj | 1,710 |
| 38. | 'pethidine'/exp/mj | 9,972 |
| 39. | 'fentanyl'/exp/mj | 16,456 |
| 40. | 'tramadol'/exp/mj | 3,883 |
| 41. | 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 94 |
| 42. | 'methadone'/exp/mj | 13,399 |
| 43. | 'codeine phosphate'/exp/mj | 384 |
| 44. | 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj | 1 |
| 45. | 'morphine'/exp/mj | 45,592 |
| 46. | morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorfinone:ab,kw,ti or hydromor-phon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromor-phone:ab,kw,ti or dihydrone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxyco-deinone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or eucodal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or | 116,432 |

oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxiconum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipecain:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontofort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradol-puren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zy-dol:ab,kw,ti or tramadololgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or sublimaze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or isocodeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolo-phine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or methadone:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti

| | | |
|---|---|-----------|
| 47. | 27-46 (OR) | 142,899 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 48. | 'systematic review'/de | 152,918 |
| 49. | 'meta analysis'/de | 135,448 |
| 50. | [cochrane review]/lim | 16,750 |
| 51. | 'review'/exp AND [1990-2007]/py | 1,125,723 |
| 52. | (systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab | 252,153 |
| 53. | 48-52 (OR) | 1,401,730 |
| 54. | 53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it) | 1,386,319 |
| Limits: language, publication year | | |
| 55. | ([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990-2018]/py | |
| Combined sets | | |
| 56. | 5 AND 12 AND 54 AND 55 | 677 |
| 57. | 5 AND 26 AND 54 AND 55 | 514 |
| 58. | 5 AND 47 AND 54 AND 55 | 118 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | exp osteoarthritis/ | 60190 |
| 2. | (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti. | 69090 |
| 3. | 1 or 2 | |
| Intervention: Paracetamol | | |
| 4. | exp Acetaminophen/ | 17829 |
| 5. | (acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acphen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriol or Panadol or Acamol or Algotropyl).ab,kf,kw,ti. | 24353 |
| 6. | 4 or 5 | 27776 |
| Intervention: NSAIDs | | |
| 7. | Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/ | 72693 |
| 8. | ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprium or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropioicin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "Rhoxal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucocx).ab,kf,kw,ti. | 92618 |

| | | |
|---|--|------------|
| 9. | 7 or 8 | 110679 |
| Intervention: Opioides | | |
| 10. | buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ | 80392 |
| 11. | (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydron or oxycone or dihydrohydroxycodineone or oxycodonein or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetis or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti. | 94188 |
| 12. | 10 or 11 | 112158 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 13. | Publication type: meta analysis or systematic reviews | |
| Limits: publication year, language | | |
| 14. | (yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish) | |
| Combined sets | | |
| 15. | 3 AND 6 AND 13 AND 14 | 111 |
| 16. | 3 AND 9 AND 13 AND 14 | 174 |
| 17. | 3 AND 12 AND 13 AND 14 | 35 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)
Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|--|----------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4754 |
| 2. | osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli)) | 10167 |
| 3. | 1 OR 2 | 10167 |
| Intervention: Tramadol | | |
| 4. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 831 |
| 5. | tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadololdgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol | 2616 |
| 6. | 4 OR 5 | 2616 |
| Limits: publication year | | |
| 7. | Publication Year from 2005 to 2012 | |
| Combined sets | | |
| 8. | 3 AND 6 AND 7 | Central/ 31 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Embase via Elsevier 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/exp | 112,636 |
| 2. 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 3. 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 4. osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de | 129,701 |
| 5. 1-4 (OR) | 136,440 |
| Intervention: Tramadol | |
| 6. 'tramadol'/exp/mj | 3,931 |
| 7. 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 95 |
| 8. tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or bionalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti | 7,909 |
| 9. 6-8 (OR) | 8,350 |
| Study types: randomised controlled trials² | |
| 10. 'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti | 2,217,904 |
| Limits: publication date, language, human studies | |
| 11. ([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005-2012]/py | |
| 12. 'animal'/exp NOT 'human'/exp | 5,022,081 |
| Combined sets | |
| 13. 5 AND 9 | 464 |
| 14. (10 AND 11 AND 13) NOT 12 | 124 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

² 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. exp osteoarthritis/ | 54640 |
| 2. ((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli)).ab,kf,kw,ti. | 65547 |
| 3. 1 or 2 | 82000 |
| Intervention: Tramadol | |
| 4. exp Tramadol/ | 2726 |
| 5. (tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm. | 4384 |
| 6. 4 or 5 | 4674 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications) | |
| 7. ((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.) | 2789828 |
| Limits: publication year, language | |
| 8. (yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish)) | |
| Combined sets | |
| 9. 3 AND 6 | 195 |
| 10. 7 AND 8 AND 9 | 46 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

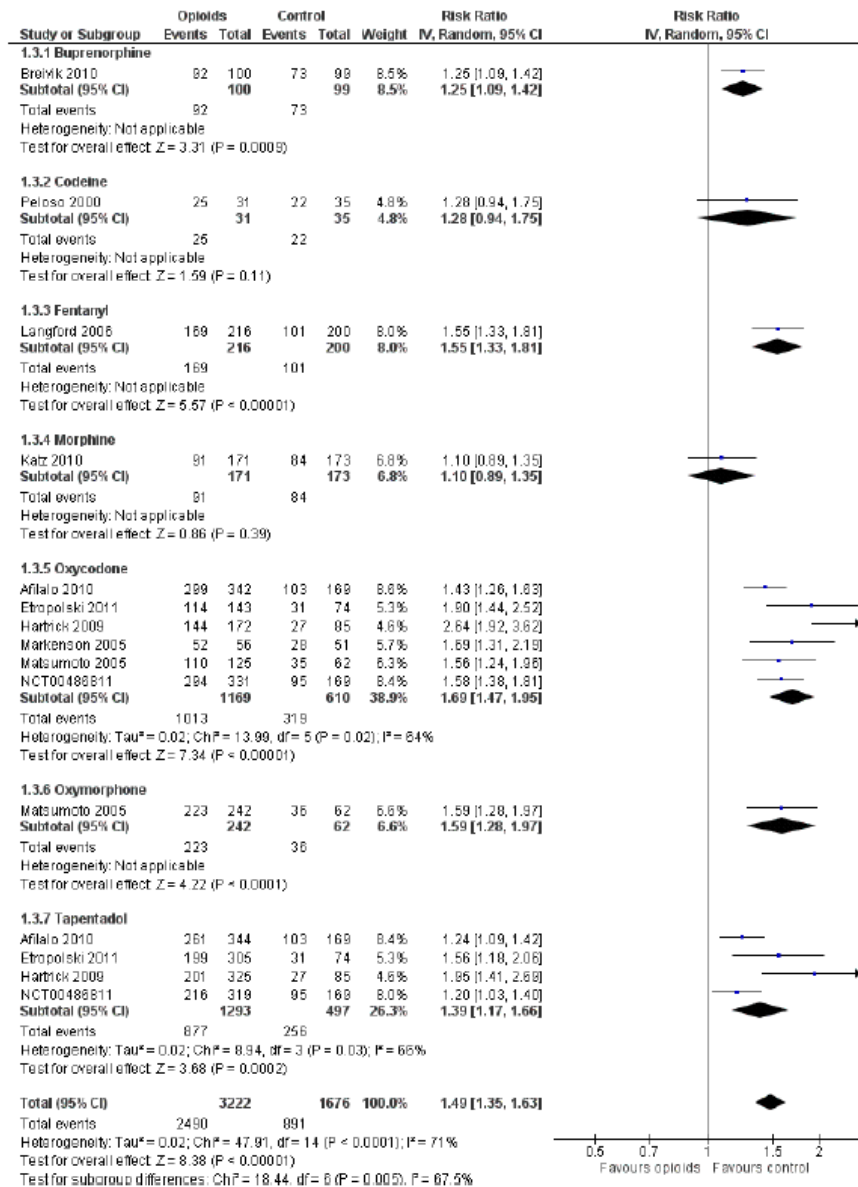
Referenser

1. Cepeda, MS, Camargo, F, Zea, C, Valencia, L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3):CD005522.
2. Thorne, C, Beaulieu, AD, Callaghan, DJ, O'Mahony, WF, Bartlett, JM, Knight, R, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag.* 2008; 13(2):93-102.
3. Burch, F, Fishman, R, Messina, N, Corser, B, Radulescu, F, Sarbu, A, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management.* 2007; 34(3):328-38.
4. Els, C, Jackson, TD, Kunyk, D, Lappi, VG, Sonnenberg, B, Hagtvedt, R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10:CD012509.
5. da Costa, BR, Nuesch, E, Kasteler, R, Husni, E, Welch, V, Rutjes, AW, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (9):Cd003115.
6. Nuesch, E, Rutjes, AW, Husni, E, Welch, V, Juni, P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD003115.
7. Gana, TJ, Pascual, ML, Fleming, RR, Schein, JR, Janagap, CC, Xiang, J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion.* 2006; 22(7):1391-401.
8. Choi, CB, Song, JS, Kang, YM, Suh, CH, Lee, J, Choe, JY, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther.* 2007; 29(7):1381-9.
9. Beaulieu, AD, Peloso, PM, Haraoui, B, Bensen, W, Thomson, G, Wade, J, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag.* 2008; 13(2):103-10.
10. DeLemos, BP, Xiang, J, Benson, C, Gana, TJ, Pascual, ML, Rosanna, R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther.* 2011; 18(3):216-26.
11. Fujii, T, Takana, K, Orita, S, Inoue, G, Ochiai, N, Kuniyoshi, K, et al. Progressive change in joint degeneration in patients with knee or hip osteoarthritis treated with fentanyl in a randomized trial. *Yonsei Med J.* 2014; 55(5):1379-85.
12. Devji, T, Guyatt, GH, Lytvyn, L, Brignardello-Petersen, R, Foroutan, F, Sadeghirad, B, et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open.* 2017; 7(5):e015587.

Bilaga 1

Metaanalys från da Costa et al. [5] över den relativa risken av någon biverkan.

Figure 9. Forest plot of 10 trials comparing participants experiencing any adverse event between any opioid and control (placebo or no intervention). Values on x axis denote risks ratios. The plot is stratified according to type of opioid. Matsumoto 2005, Hartrick 2009, Afilalo 2010, Etropolski 2011, and NCT00486811 contributed with two comparisons and the number of participants in the placebo group was halved to avoid duplicate counting of participants when including both comparisons in the overall meta-analysis.

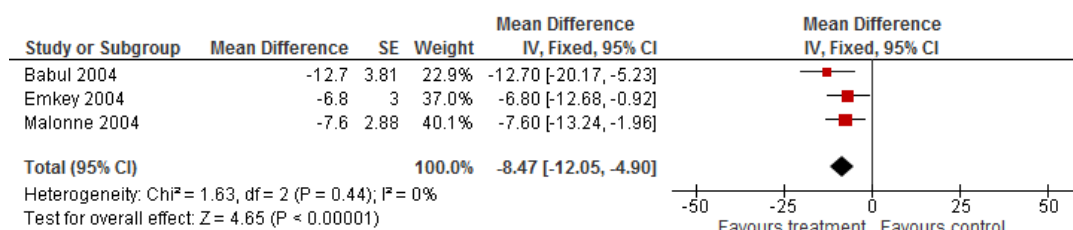


Bilaga 2

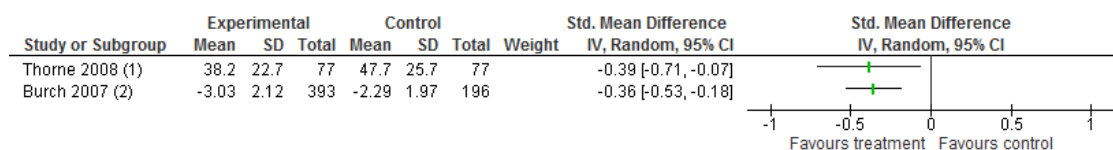
Effekter av tramadol på smärta respektive funktion jämfört med placebo

a) Utfall smärta

Metaanalys av tramadol i jämförelse med placebo, utfall smärta (VAS).
Siffror från Cepeda 2006 [1]



Nyttillkomna randomiserade kliniska studier av tramadol jämfört med placebo efter 2006. Utfall smärta (VAS respektive PI-NRS), ej sammanvägda.

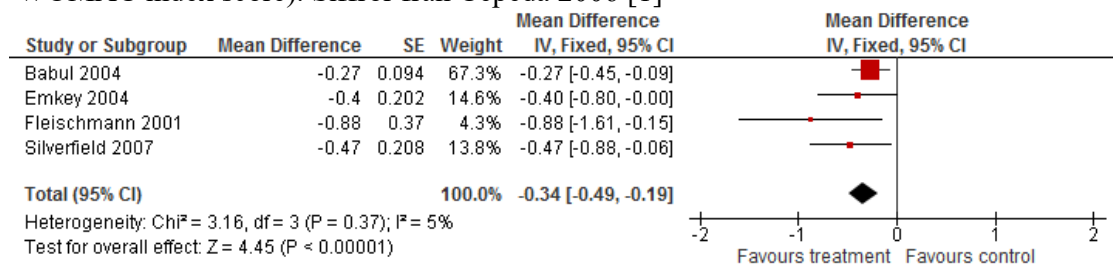


Footnotes

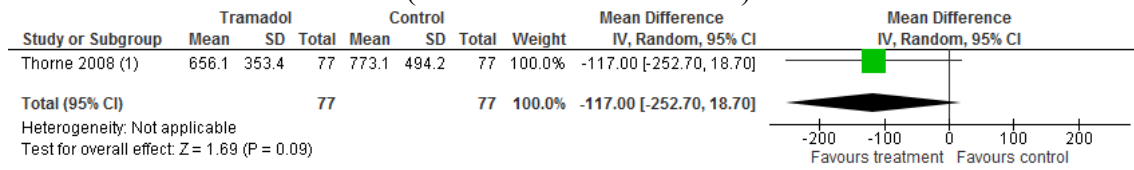
- (1) Post study data, ITT analysis on cross over data (nx2)
(2) Mean change, scale inverted, lower is better

b) Utfall funktion

Metaanalys av tramadol i jämförelse med placebo, utfall funktion (total WOMAC index score). Siffror från Cepeda 2006 [1]



Nyttillkommen randomiserad klinisk studie av tramadol jämfört med placebo efter 2006. Utfall funktion (WOMAC function 0-1700).



Footnotes

(1) post study WOMAC function subscale, ITT analysis on crossover data (nx2)

Rad: A3:9

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Cox-hämmare topikalt¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna, vilket med tiden kan ge symtom. Det saknas god samstämmighet mellan symtom och undersökningsfynd. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och öka funktionen. Topikala NSAID är ett samlingsnamn för en grupp läkemedel som har inflammationsdämpande effekt och som kan administreras direkt på den plats där den ska verka, som lösning, gel eller plåster. NSAID-läkemedel utövar sin effekt genom att hämma aktiviteten hos enzymet cyklooxygenas (COX) genom både centrala och perifera mekanismer. Topikala beredningar anses inte påverka den centrala mekanismen i någon större utsträckning.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knäleden ger behandling med *topikal diklofenak* jämfört med placeboapplicering:

- Troligen en något högre andel personer (60 % jämfört med 50 %, NNT 9,8 (7,1 till 16)) som upplever minst 50-procentig smärtreduktion: RR: 1,20 (95 % KI, 1,12 till 1,29). (måttlig tillförlitlighet)
- Möjligen en högre risk för lokal biverkan (14 % jämfört med 8 %, NNH 16 (12 till 23)): RR 1,84 (95 % KI, 1,54 till 2,21). (låg tillförlitlighet)

För övriga biverkningar vid topikal diklofenakbehandling, se beskrivning under rubriken *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

¹ Originalbenämning vid bearbetning "NSAIDs (icke steroida antiinflammatoriska läkemedel), topikalt".

Vid artros i knäleden ger behandling med *topikal ketoprofen* jämfört med placeboapplicering:

- Möjligen en något högre andel personer (63 % jämfört med 48 %, NNT 6,9 (5,4 till 9,3)) som upplever minst 50-procentig smärtreduktion: RR: 1,10 (95 % KI, 1,01 till 1,20). (låg tillförlitlighet)
- Det går inte utifrån översiktens inkluderade studier att bedöma om risken för lokal biverkan vid topikal ketoprofenbehandling är högre eller lägre än vid placeboapplicering. (mycket låg tillförlitlighet)

För övriga biverkningar vid topikal ketoprofenbehandling, se beskrivning under rubriken *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Klinisk kommentar:

Bedömningen av såväl effekter som biverkningar vid topikal administration av NSAID-preparat försvåras av att dosen administrerat läkemedel sällan beräknats och angivits i primärstudier. Ofta utgörs beskrivningarna av hur läkemedlen använts endast som specificerat mängd och antal applikationer som en studiedeltagare ska använda per dag, ej det som faktiskt använts. Detta ökar osäkerheten kring vilka doseringar som ger eventuella effekter respektive biverkningar. Denna osäkerhet om dosering har inte motiverat några avdrag vid evidensgraderingen av resultaten.

[Här beskriver du om effekten för ett enskilt effektmått alternativt flera effektmått sammantaget är kliniskt relevant eller inte.]

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

I den systematiska översikt [1] som ligger till grund för detta underlag utvärderades förekomst av biverkningar vid kort tids behandling med topikalt applicerad NSAID.

Tio studier med sammanlagt 4 889 deltagare rapporterade förekomst av allvarlig biverkan, någon sammanräkning av risken för allvarlig biverkan gjordes dock inte. Författarna rapporterar deskriptivt låg förekomst av allvarliga biverkningar i behandlingsarmar respektive placeboarmar från ett antal primärstudier. Författarna skriver att det inte fanns någon tydlig indikation på att allvarliga biverkningar var mer vanligt förekommande vid behandling med topikal NSAID än vid behandling med placebokontroll. Man bedömer dock tillförlitligheten för denna slutsats som mycket låg, baserat på att endast omkring en tredjedel av alla inkluderade studier i översikten rapporterade förekomst av allvarliga biverkningar.

Fjorton studier med sammanlagt 2 237 deltagare rapporterade risken för systemiska biverkningar, vilket omfattade tillstånd som huvudvärk, diarré, trötthet och dyspepsi. Dessa tillstånd beskrevs vanligen som milda, och förekomsten som rapporterades var oftast omkring eller lägre än tio procent. Författarna gjorde en metaanalys, jämförande topikal diklofenak och placebo, i vilken sju studier ingick (1 266 deltagare) och där den relativa risken för systemiska biverkningar beräknades till 0,89 (95 % KI, 0,59 till 1,34).

Författarna skriver att flera inkluderade primärstudier inte rapporterade uppgifter om systemiska biverkningar, men väl biverkningar relaterade till ett visst organsystem, till exempel gastrointestinala biverkningar. Risken för gastrointestinala biverkningar vid behandling med topikal diklofenak jämfört med kontroll undersöktes i en metaanalys där tio studier ingick (3 240 deltagare) vilket gav en relativ risk på 1,10 (95 % KI, 0,76 till 1,58). Motsvarande metaanalys gjordes för ketoprofen jämfört med kontroll, baserat på fyra studier (2 621 deltagare), vilket gav en relativ risk på 0,96 (95 % KI, 0,69 till 1,32). Författarna bedömde tillförlitligheten för dessa resultat som mycket låg, baserat på det låga antalet händelser och att många primärstudier inte rapporterat förekomst av gastrointestinala biverkningar.

Tjugofem studier med 7004 deltagare rapporterade uppgifter om studieavbrott på grund av biverkningar. Andelen som avbröt studien varierade mellan 0 till 17 procent i gruppen med aktiv behandling och mellan 0 till 16 procent i placebogruppen, men låg oftast kring 5 procent i bägge grupperna. Författarna gjorde en metaanalys över risken att avbryta studien på grund av biverkningar. För topikal diklofenak ingick tolv studier (3 552 deltagare) och den relativa risken beräknades till 1,55 (95 % KI, 1,14 till 2,11). NNH beräknades till 51 (95 % KI, 30 till 170). För topikalt ketoprofen ingick 4 studier (2 621 deltagare) och den relativa risken för studieavbrott på grund av biverkan beräknades till 1,28 (95 % KI, 0,92 till 1,78). NNH beräknades ej för ketoprofen. Författarna bedömer tillförlitligheten för dessa resultat som måttlig.

Tjugonio studier med 7 594 deltagare rapporterade uppgifter om lokala biverkningar. Biverkningar beskrevs som regel som milda och övergående. Författarna gjorde specifika metaanalyser över risken för lokala biverkningar vid användning av topikal diklofenak jämfört med placebokontroll. I denna analys ingick 13 studier (3 658 deltagare) och den relativa risken beräknades till 1,84 (95 % KI, 1,54 till 2,21). NNH beräknades till 16 (95% KI, 12 till 23). Motsvarande metaanalys gjordes för ketoprofen, där fyra studier (2 621 deltagare) ingick och där den relativa risken beräknades till 1,04 (95 % KI, 0,85 till 1,27). NNH beräknades inte. Författarna bedömer tillförlitligheten i resultaten kring lokala biverkningar som måttlig. SBU har evidensgraderat dessa resultat, se beskrivning av effekt ovan och tabeller nedan.

Ovanliga biverkningar upptäckts sällan i mindre omfattande randomiserade studier. I en systematisk översikt av Zeng och medarbetare [2] inkluderades även observationsstudier i syfte att undersöka förekomsten av biverkningar vid behandling med topikal behandling med NSAID. Totalt inkluderades sju observationsstudier (218 074 deltagare). En metaanalys på fyra studier (ca 209 000 deltagare) gjordes som jämförde risken för gastrointestinala biverkningar, njursvikt eller hudrelaterade biverkningar: RR 1,19 (95 % KI, 0,92 till 1,55). Metaanalyser gjordes även separat på gastrointestinala biverkningar, njursvikt respektive hudrelaterade biverkningar, vilka samtliga resulterade i breda konfidensintervall som omfattar nolleffekt, det vill säga gav inte någon tydlig indikation på att biverkningsrisken skiljer sig mellan aktiv behandling och kontroll [2]. Resultaten är inte evidensgraderade.

De biverkningar som återges ovan är baserade på resultat från två systematiska översikter som undersökts för en specifik population vid kort tids användning. Det är känt från andra studier att topikalt ketoprofen kan ge upphov till fototoxicitet, det vill säga hudutslag vid samtidig exponering av sol [3]. För ytterligare information om kända biverkningar vid topikal NSAID-behandling hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets hemsida och läkemedlens produktmonografier på www.fass.se

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett SBU-projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvata för den mer generella frågeställningen om effekter av topikal NSAID-behandling vid artros.

Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt ut till detta underlag [1]. Valet av översikt baseras på att den är en uppdaterad systematisk översikt med flest ingående primärstudier för det aktuella tillståndet. Översiktens risk för snedvridning bedömdes som låg med instrumentet ROBIS [3].

I den systematiska översikten ingick totalt 39 randomiserade kliniska studier av vilka författarna bedömde att 23 kunde ingå i kvantitativa analyser. Det primära utfallsmåttet var andel patienter i studierna som rapporterat en smärtlindring på minst 50 procent. Totalt sett behandlades 5 019 studiedeltagare med topikalt NSAID och 3 779 med en bärarsubstans (carrier, topical placebo) som i västenliga avseenden var avsedd att likna aktiv behandling i konsistens och lukt, men utan känd farmakologisk effekt. Behandling kunde ges

som gel, lösning eller plåster. De flesta studierna varade under 2–3 veckor, men flera större studier hade längre uppföljningstid. Effekten utvärderades dels under en period kortare än 6 veckor, dels på en tid mellan 6–12 veckor. Effekten av den senare perioden har evidensgraderats i detta underlag på grundval av att det för denna uppföljningsperiod finns fler studier och större studiepopulationer.

Flera olika topikala läkemedel ingick i de inkluderade studierna (bland annat: diklofenak, etoricoxib, flurbiprofen, indometacin, ibuprofen, ketoprofen och piroxikam). Författarna bedömde att det bara fanns tillräckligt med data för att göra sammanslagna analyser på diklofenak respektive ketoprofen. Doseringsrapporterades i primärstudierna överlag som antalet administrationer per dag utan precision av eller kalkylerad mängd läkemedel.

För utfallet smärta efter 6–12 veckor ingår sex studier (2 343 deltagare) som fått daglig behandling med antingen topikal diklofenak eller kontroll, och fyra studier med (2 573 deltagare) som fått daglig behandling med antingen topikal ketoprofen eller kontroll.

SBU har kännedom om ytterligare en systematisk översikt från år 2018 av Zeng och medarbetare [2] som bedömdes ha låg risk för snedvridning enligt instrumentet ROBIS [3]. Denna systematiska översikten undersökte effekter av topikal NSAID-behandling och inkluderade primärstudier med patienter som hade artros i någon led (ej bara knäledsartros) och bedömdes därför inte helt relevant för frågeställningen. Den systematiska översikten gör en så kallad nätverksmetaanalys, men författarna rapporterar även resultat från konventionella metaanalyser. Författarna valde i denna studie att beräkna effekter på smärta och funktion som standardiserad medelvärdeskillnad (SMD) för samtliga topikala NSAID. SBU rapporterar nedan de primära resultaten som komplement till de som rapporterats från den utvalda översikten [1].

Resultat från Zeng och medarbetare [2]:

För utfallet smärta (29 studier, 6 969 deltagare, baserat på sista mättillfälle för utfallet, 12 olika terapier) beräknades topikal NSAID i konventionell metaanalys ge en smärtförändring på SMD $-0,30$ (95 % KI, $-0,40$ till $-0,20$).

För utfallet funktion (27 studier, 6 885 deltagare, baserat på sista mättillfälle för utfallet, 11 olika terapier) beräknades topikal NSAID i konventionell metaanalys ge en funktionsförändring på SMD $-0,35$ (95 % KI, $-0,45$ till $-0,24$).

Resultaten är inte evidensgraderade.

Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

Enligt ClinicalTrialsGov pågår en studie (NCT03277066) som undersöker en ny substans (HP-5000) som topikalt behandlingstillägg till peroral diklofenak. Resultat väntas år 2020.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. Det saknas studier som undersöker NSAID-läkemedlens effekt på livskvalitet. Det saknas information om vilka doser som använts då såväl effekter som biverkningar uppkommit.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01.

| Beskrivning | Antal (ursprunglig sökning) |
|---|-----------------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 2 108 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 74 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 (1) |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|--|---|---|--|---|--|
| Derry et al. 2015, [1] | Systematic review and meta-analysis including a total of 39 randomized controlled studies of which 23 were included in one or more meta-analyses. | Adult population with musculoskeletal pain of at least three months duration and at least moderate intensity. Most included studies were populations with osteoarthritis with independent radiological verification at 3-6 months prior trial. Mean age (in studies, where reported, ranged from 59 to 65 years. | Intervention topical NSAID (solution, gel or plasters with diclofenac, etoricoxib, felbinac, flufenamate, flurbiprofen, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide, piketoprofen or piroxicam) Control: carrier (topical placebo, with various kinds of carriers). Authors did only present pooled results for diclofenac and ketoprofen. | Clinically success, defined as at least 50% reduction in pain intensity ^a Diclofenac: Clinical success 60% (95% CI, 44 to 66) Control: Clinical success 50% (95% CI, 25 to 57) Clinical success RR: 1.20 (95% CI, 1.12 to 1.29) NNT 9.8 (95% CI, 7.1 to 16) 6 studies, 2 343 participants. Ketoprofen: Clinical success 63% (95% CI, 41 to 89) Control: Clinical success 48% (95% CI, 28 to 78) | Local adverse events. Diclofenac: Proportion experiencing local adverse event. Diclofenac 14% (range 0 to 51%) Control: 8% (0 to 43%) RR 1.8 (95% CI, 1.5 to 2.2) NNH 16 (95% CI, 12 to 23) Ketoprofen: Proportion experiencing local adverse event. ketoprofen: 15% (range 6 to 28%) Control: 13% (6 to 20%) RR 1.0 (95% CI, 0.85 to 1.3) | Low risk of bias (SBU) judged by ROBIS assessment. Authors assessed RoB using Oxford Quality Scale and RoB assessment of random sequence allocation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome bias, study duration and size. Authors assessed the studies investigating effects of diclofenac and ketoprofen as well as adverse events being of moderate quality. | Authors used fixed effect analysis Authors rated the evidence of diclofenac and ketoprofen on clinically success, respectively, to be of moderate certainty. SBU noted that outcome for ketoprofen vs. carrier for clinical success in figure 4 reports odd ratios, not risk ratios, which are reported in the text. [1] Numbers of risk ratios are used by SBU for summary of findings and GRADEing. |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---------------------------|--|--|
| | | | <p>Clinical success RR: 1.10 (95% CI, 1.01 to 1.20)</p> <p>NNT 6.9 (95% CI, 5.4 to 9.3)</p> <p>4 studies, 2 573 participants.</p> | <p>NNH not calculated</p> | | |
|--|--|--|---|---------------------------|--|--|

NNT = Numbers needed to treat; **NNH** = Numbers needed to harm

- a) Success was defined as either an at least 50% pain reduction or an Osteoarthritis Research Society International Index (OARSI) response including pain, function and patient's global assessment.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|--|--|---|--|---|
| Diklofenak Andel med klinisk framgångsrik behandling ^a | 2 343 (4), [1] | Diklofenak: 60 % Kontroll: 50 % NNT 9,8 (95 % KI, 7,1 till 16) | RR: 1,20 (95 % KI, 1,12 till 1,29) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Högre andel med kliniskt framgångsrik behandling ^a | Risk för snedvridning (-1) | b) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet |
| Ketoprofen Andel med klinisk framgångsrik behandling ^a | 2 573 (4) [1] | Ketoprofen 63 % Kontroll: 48 % NNT 6,9 (95 % KI, 5,4 till 9,3) | RR: 1,10 (95 % KI, 1,01 till 1,20) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Högre andel med kliniskt framgångsrik behandling ^a | Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1) | c) + d) + e) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet |
| Diklofenak Lokal biverkan | 3 658 (13) [1] | Diklofenak: 14 % Kontroll: 8 % NNH 16 (95 % KI, 12 till 23) | RR 1,84 (95 % KI, 1,54 till 2,21) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Ökad risk för lokal biverkan | Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1) | e) + f) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet |
| Ketoprofen Lokal biverkan | 2 621 (4) [1] | Ketoprofen 15 % Kontroll 13 % NNH: ej beräknat | RR 1,04 (95 % KI, 0,85 till 1,27) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) Precision (-2) | g) + h) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet |

Evidensgradering gjort av SBU.

NNT = Numbers needed to treat; **NNH** = Numbers-needed to harm

- a) Klinisk framgång (clinical success) definierades som en minst 50% smärtminskning eller motsvarande på en Osteoarthritis Research Society International Index (OARSI) skala som inkluderade smärta, funktion och global skattning.
- b) Avdrag risk för snedvridning (-1) på grund av risk för bortfallsbias i en studie, oklar randomisering och allokering i en, samt att författarna har bedömt att 3 av 4 ingående studier som små.
- c) Avdrag för risk för snedvridning (-1) på grund av risk för bortfallsbias i två av fyra studier, oklar allokering i 3 av fyra och oklar randomisering i en.
- d) Avdrag heterogenitet (-1) på grund av en studie visar fördel för kontroll
- e) Avdrag (-1) för risk för snedvridning på grund av att majoriteten av studien i metaanalysen har risk på grund ofullständig rapportering av utfall (attrition bias) samt cirka hälften av studierna har okänd risk för bias på grund av oklarheter i randomisering och/eller allokering.
- f) Avdrag (-1) på grund av heterogenitet. Finns flera studier vars resultat motsäger varandra.
- g) Avdrag för risk för snedvridning på grund av flera ingående studier har risk för bias på grund av oklar randomisering och/eller allokering respektive risk för snedvridning på grund av ofullständig rapportering (attrition bias).
- h) Avdrag för bristande precision (-2) då konfidensintervallet är tämligen brett om omfattar nolleffekt.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides).

Systematic reviews

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 1. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4657 |
| 2. | osteoarthritis:ti (Word variations have been searched) | 4895 |
| 3. | 1 OR 2 | 6995 |
| Combined sets | | |
| 4. | 3 | CDSR/81 DARE/324 HTA/97 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides).

Systematic reviews

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 5. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4676 |
| 6. | osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9824 |
| 7. | 1 OR 2 | 9824 |
| Intervention: Paracetamol | | |
| 8. | MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees | 2158 |
| 9. | acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7159 |
| 10. | 4 OR 5 | 7159 |
| Intervention: NSAID | | |
| 11. | MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees | 5030 |

| | | |
|---------------------------------|---|----------------|
| 12. | MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees | 1552 |
| 13. | MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees | 613 |
| 14. | MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees | 1341 |
| 15. | MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees | 886 |
| 16. | MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees | 451 |
| 17. | MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees | 535 |
| 18. | ("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropiocin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthraxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relif OR relifex OR mebutan OR "Rhoxal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucoc).ab,kf,kw,ti. | 24633 |
| 19. | 7-14 (OR) | 25633 |
| Intervention: Opioides | | |
| 20. | MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees | 798 |
| 21. | MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees | 44 |
| 22. | MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees | 1183 |
| 23. | MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees | 116 |
| 24. | MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees | 511 |
| 25. | MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees | 216 |
| 26. | MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees | 3945 |
| 27. | MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees | 1089 |
| 28. | MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees | 4422 |
| 29. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 824 |
| 30. | MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees | 1059 |
| 31. | morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydron or oxycone or dihydrohydrocodeinone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipeccain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ II" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or buprenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgol or trama or tamadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadololor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 27258 |
| 32. | 16-27 (OR) | 28152 |
| Limits: publication year | | |
| 33. | 1990-2018 | |
| Combined sets | | |
| 34. | 3 AND 6 AND 29 | 544 CDSR/10 |

| | | DARE/5 HTA/0 |
|-----|-----------------|-------------------------------------|
| 35. | 3 AND 15 AND 29 | 1297 CDSR/19 DARE/10 HTA/7 |
| 36. | 3 AND 28 AND 29 | 308 CDSR/7 DARE/3 HTA/0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2017

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|-----------------------------------|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 37. (osteoarthritis):TI,HA,KW | 284 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

TI = title

HA = health area

KW = keywords

Embase via Elsevier 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides).

Systematic reviews

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 38. | 'osteoarthritis'/exp | 110,228 |
| 39. | 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 40. | 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 41. | osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*:ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw | 125,813 |
| 42. | 1-4 (OR) | 132,479 |
| Intervention: Paracetamol | | |
| 43. | 'paracetamol'/exp | 79,071 |
| 44. | 'cocodamol'/exp | 1,479 |
| 45. | 'oxycodone plus paracetamol'/exp | 1,319 |
| 46. | 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp | 1,260 |
| 47. | 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp | 953 |
| 48. | (acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotrotyl):ab,ti,kw,de | 85,194 |
| 49. | 6-11 (OR) | 85,719 |
| Intervention: NSAIDs | | |
| 50. | 'acetylsalicylic acid'/exp/mj | 56,860 |
| 51. | 'diclofenac'/exp/mj | 9,868 |
| 52. | 'diclofenac potassium'/exp/mj | 215 |
| 53. | 'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj | 44 |
| 54. | 'piroxicam'/exp/mj | 3,849 |
| 55. | 'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj | 74 |
| 56. | 'cinnoxicam'/exp/mj | 47 |
| 57. | 'ibuprofen'/exp/mj | 12,354 |
| 58. | 'naproxen'/exp/mj | 7,109 |
| 59. | 'ketoprofen'/exp/mj | 4,204 |
| 60. | 'ketoprofen lysine'/exp/mj | 63 |
| 61. | 'celecoxib'/exp/mj | 4,336 |
| 62. | 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprim:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or dicrofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diconate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or orthophen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or | 123,473 |

| | | |
|-------------------------------|---|---------|
| | parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or motrin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropioicin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheumat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 'sibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketoprofen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'genabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relif:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apobumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucox:ab,ti,kw | |
| 63. | 13-25 (OR) | 152,362 |
| Intervention: Opioides | | |
| 64. | 'buprenorphine'/exp/mj | 5,650 |
| 65. | 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj | 451 |
| 66. | 'codeine'/exp/mj | 6,530 |
| 67. | 'cocodamol'/exp/mj | 150 |
| 68. | 'hydrocodone'/exp/mj | 644 |
| 69. | 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj | 82 |
| 70. | 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj | 3 |
| 71. | 'oxycodone'/exp/mj | 2,693 |
| 72. | 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj | 173 |
| 73. | 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj | 19 |
| 74. | 'hydromorphone'/exp/mj | 1,710 |
| 75. | 'pethidine'/exp/mj | 9,972 |
| 76. | 'fentanyl'/exp/mj | 16,456 |
| 77. | 'tramadol'/exp/mj | 3,883 |
| 78. | 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 94 |
| 79. | 'methadone'/exp/mj | 13,399 |
| 80. | 'codeine phosphate'/exp/mj | 384 |
| 81. | 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj | 1 |
| 82. | 'morphine'/exp/mj | 45,592 |
| 83. | morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromorphon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromorphone:ab,kw,ti or dihydrone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or eucodal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxiconum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipecain:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontofort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadol- | 116,432 |

| | | |
|---|---|-----------|
| | dolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or sublimaze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or isocodeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolophine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or methadone:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti | |
| 84. | 27-46 (OR) | 142,899 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 85. | 'systematic review'/de | 152,918 |
| 86. | 'meta analysis'/de | 135,448 |
| 87. | [cochrane review]/lim | 16,750 |
| 88. | 'review'/exp AND [1990-2007]/py | 1,125,723 |
| 89. | (systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab | 252,153 |
| 90. | 48-52 (OR) | 1,401,730 |
| 91. | 53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it) | 1,386,319 |
| Limits: language, publication year | | |
| 92. | [(danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990-2018]/py | |
| Combined sets | | |
| 93. | 5 AND 12 AND 54 AND 55 | 677 |
| 94. | 5 AND 26 AND 54 AND 55 | 514 |
| 95. | 5 AND 47 AND 54 AND 55 | 118 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides).

Systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 96. exp osteoarthritis/ | 60190 |
| 97. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti. | 69090 |
| 98. 1 or 2 | |
| Intervention: Paracetamol | |
| 99. exp Acetaminophen/ | 17829 |
| 100. (acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl).ab,kf,kw,ti. | 24353 |
| 101. 4 or 5 | 27776 |
| Intervention: NSAIDs | |
| 102. Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/ | 72693 |
| 103. ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprium or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or mag-necyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropicoin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "Rhoal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucocx).ab,kf,kw,ti. | 92618 |
| 104. 7 or 8 | 110679 |
| Intervention: Opioides | |
| 105. buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ | 80392 |
| 106. (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodonein or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecaïn or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or | 94188 |

| | | |
|---|--|--------|
| | tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti. | |
| 107. | 10 or 11 | 112158 |
| Study types: systematic reviews, meta analysis | | |
| 108. | Publication type: meta analysis or systematic reviews | |
| Limits: publication year, language | | |
| 109. | (yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish) | |
| Combined sets | | |
| 110. | 3 AND 6 AND 13 AND 14 | 111 |
| 111. | 3 AND 9 AND 13 AND 14 | 174 |
| 112. | 3 AND 12 AND 13 AND 14 | 35 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)
Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | | Items found |
|-----------------------------------|---|----------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 113. | MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees | 4754 |
| 114. | osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli)) | 10167 |
| 115. | 1 OR 2 | 10167 |
| Intervention: Tramadol | | |
| 116. | MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees | 831 |
| 117. | tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol | 2616 |
| 118. | 4 OR 5 | 2616 |
| Limits: publication year | | |
| 119. | Publication Year from 2005 to 2012 | |
| Combined sets | | |
| 120. | 3 AND 6 AND 7 | Central/ 31 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Embase via Elsevier 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 121. 'osteoarthritis'/exp | 112,636 |
| 122. 'osteoarthritis therapy'/exp | 143 |
| 123. 'osteoarthritis pain'/exp | 26 |
| 124. osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de | 129,701 |
| 125. 1-4 (OR) | 136,440 |
| Intervention: Tramadol | |
| 126. 'tramadol'/exp/mj | 3,931 |
| 127. 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj | 95 |
| 128. tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or bidualgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti | 7,909 |
| 129. 6-8 (OR) | 8,350 |
| Study types: randomised controlled trials² | |
| 130. 'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti | 2,217,904 |
| Limits: publication date, language, human studies | |
| 131. ([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005-2012]/py | |
| 132. 'animal'/exp NOT 'human'/exp | 5,022,081 |
| Combined sets | |
| 133. 5 AND 9 | 464 |
| 134. (10 AND 11 AND 13) NOT 12 | 124 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

² 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Medline via OvidSP 11 April 2018

Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

| Search terms | | Items found |
|---|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 135. | exp osteoarthritis/ | 54640 |
| 136. | ((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli)).ab,kf,kw,ti. | 65547 |
| 137. | 1 or 2 | 82000 |
| Intervention: Tramadol | | |
| 138. | exp Tramadol/ | 2726 |
| 139. | (tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadolgolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm. | 4384 |
| 140. | 4 or 5 | 4674 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications) | | |
| 141. | ((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.) | 2789828 |
| Limits: publication year, language | | |
| 142. | (yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish)) | |
| Combined sets | | |
| 143. | 3 AND 6 | 195 |
| 144. | 7 AND 8 AND 9 | 46 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 13 May 2019
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoarthritis | |
| 145. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 146. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 147. 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| 148. | CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 <i>EED/229</i> |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|------------------|
| Osteoarthritis | |
| 149. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| 150. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 151. 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 152. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| 153. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,996</u> |
| 154. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 155. 3 AND 4 | 3356 |
| 156. 7 NOT 5 | 3327 |
| 157. | |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 158. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54041 |
| 159. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 160. 1 OR 2 | 77617 |
| 161. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 162. 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| 163. systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| 164. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| 165. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 166. 5 AND 6 | 2934 |
| 167. 12 NOT 7 | 2846 |
| 168. 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Referenser

1. Derry, S, Moore, RA, Gaskell, H, McIntyre, M, Wiffen, PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (6):CD007402.
2. Zeng, C, Wei, J, Persson, MSM, Sarmanova, A, Doherty, M, Xie, D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British journal of sports medicine.* 2018; 52(10):642-50.
3. Whiting, P, Savovic, J, Higgins, JP, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016; 69:225-34.

Rad: A3:10

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Injektion av kortison i leden

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Knäartros är långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna, vilket med tiden kan ge symtom. Smärta och nedsatt funktion är vanligt, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och förbättra funktionen. Att injicera kortison i leden antas ge en antiinflammatorisk effekt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knäleden ger injektion av kortison i leden

- möjligen en liten smärtlindring 4–6 veckor efter avslutad behandling jämfört med placebo eller ingen kortisoninjektion, SMD $-0,40$ (95 % KI $-0,58$ till $-0,22$). Enligt författarna till översikten motsvarar effekten en smärtminskning på 1,0 centimeter på en 10-centimeters visuell analog smärtskala (låg tillförlitlighet).
- möjligen en liten funktionsförbättring på kort sikt¹ jämfört med placebo eller ingen kortisoninjektion, SMD $-0,33$, 95 % KI ($-0,56$ till $-0,09$). Enligt författarna motsvarar effekten 0,7 steg på en standardiserad funktionskala (WOMAC) som sträcker sig från 0–10 (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om kortisoninjektion jämfört med placebo har någon effekt på livskvalitet (mycket låg tillförlitlighet).

Klinisk relevans

Vid artros i knäet har en injektion med kortison i leden möjligen en liten effekt på smärta och funktion på kort sikt jämfört med placebobehandling. Eftersom artros är en kronisk sjukdom bör risker med behandling, både på kort och lång sikt, noga vägas mot möjligheten till en liten, kortvarig förbättring.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Ingen systematisk litteratursökning har gjorts på systematiska översikter eller primärstudier som primärt undersöker biverkningar och oönskade effekter för intraartikulära kortisoninjektioner jämfört med placebo. Den utvalda systematiska översikten rapporterar biverkningar och oönskade effekter, men som sekundärt utfall och endast utifrån ett fåtal primärstudier [1]. Enligt resultaten fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna som

fick kortison- respektive placeboinjektion vad gäller antal patienter som upplevt någon komplikation (13 procent i kortisongruppen och 15 procent i placebogruppen), som avslutat behandling på grund av komplikationer eller som upplevt allvarligare komplikationer.

I den systematiska översikten ingick endast en mindre primärstudie (n=68) som undersökte effekten på broskreduktion (eng. joint space narrowing) radiologiskt efter upprepade intraartikulära kortisoninjektioner var tredje månad i upp till två år [2]. Resultaten visade inga statistiskt signifikanta skillnader vid uppföljning (SMD -0,02, 95 % KI -0,49 till 0,46).[1]

Vi har kännedom om ytterligare en randomiserad studie som har undersökt effekter på broskvolym [3]. I denna studie ingick 140 personer med knäartros som behandlades med antingen 40 mg triamcinolonacetomid eller placebo intraartikulärt var tredje månad under en tvåårsperiod. Det primära utfallet var skillnad mellan gruppernas förändring i brosktjocklek efter två år, där brosktjocklek mättes med magnetresonanstomografi. Enligt resultaten utvecklade behandlingsgruppen en mer omfattande broskförlust än placebo-gruppen (genomsnittlig skillnad mellan grupperna -0,11 mm, 95 % KI -0,20 till -0,03) [3]. Studien bedöms ha låg risk för snedvridning. Resultatet är inte evidensgraderat.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen efter systematiska översikter genererade 4 011 referenser inom området artros, varav tio stycken bedömdes vara relevanta och lästes i fulltext. Tre av dessa bedömdes inte motsvara den uppsatta frågeställningen [4-6] och fyra bedömdes inte motsvara de uppsatta kvalitetskraven [7-10]. De tre kvarvarande studierna [1,11,12] bedömdes som relevanta och den av dessa som innehöll flest primärstudier som adresserar frågeställningarna ingår i granskningen.[1].

Slutsatserna baseras på 1 749 personer för utfallet smärta, 1 014 personer för funktion och 184 personer för livskvalitet.

Interventionsgruppen fick kortison injicerat i knäleden medan kontrollalternativet var placebo eller ingen behandling. Av de 26 studier som utvärderade effekten av kortison på smärta, jämförde 19 mot placebokontroll (sham injection). I de övriga 7 studierna var kontrollen ingen behandling. I vissa fall inkluderade såväl intervention som kontroll ytterligare behandling (till exempel lokalanestetika) men som var samma för båda alternativen. Det fanns en variation i primärstudierna som ingick i översikten vad gäller typ av kortison som gavs samt i vilken dosering och med vilka doseringsintervall. I de allra flesta studierna gavs endast en injektion med kortison eller placebo, men i några studier gavs fler injektioner under en period (spridningsmått 1–8 injektioner, median = 1).

Analyserna för smärta, funktion och livskvalitet baserades på de rapporterade primärstudieresultat som tidsmässigt låg närmast 4–6 veckor efter avslutad behandling, vilket är under den tidsperiod som effekten kan antas vara

som störst. Den systematiska översikten rapporterar även effekten av kortisoninjektioner jämfört med placebo på smärta och funktion tre respektive sex månader efter avslutad behandling. Resultaten visar att den smärtlindrande effekten har avtagit vid tre månader och försvunnit nästan helt efter sex månader, samtidigt som den statistiska osäkerheten ökat (statistiskt icke-signifikant vid sex månader). På motsvarande sätt har funktionsförbättringen avtagit vid tre respektive sex månader samtidigt som den statistiska osäkerheten ökat (statistiskt icke-signifikanta resultat vid båda tillfällena).

De inkluderade studierna för alla effektutfall hade överlag hög risk för snedvridning, och endast en primärstudie bedömdes enligt författarna ha låg risk för snedvridning (Henriksen 2015).

Den systematiska översikten har inte utvärderat effekten av kortison jämfört med placeboinjektioner för subgruppen knäartrospatienter med kliniska tecken eller fynd som vid inflammation.

Inga pågående studier har identifierats.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning utförd den 25 januari 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4011 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 10 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för snedvridning | Kommentar |
|--------------------------|---|---------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|-----------|
| Jüni et al 2015 [1] | Systematic review of randomized or quasi-randomized controlled trials 26 studies evaluated the outcome pain (n=1 749), 15 studies the outcome function (n=1 014), 2 studies quality of life (n=184) and 1 study (n=68) joint space narrowing | People with knee osteoarthritis | Intervention: Intra-articular corticosteroids Control: Sham injection or no treatment | SMD -0.40, 95% CI (-0.58 to -0.22) | SMD -0.33, 95% CI (-0.56 to -0.09) | SMD -0.01, 95% CI (-0.30 to 0.28) | SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Low risk of bias Authors assessed the quality of the evidence for the outcomes pain and function as low in view of high risk of bias and high study heterogeneity 25 of 27 included studies had unknown risk of bias in at least two dimensions | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Risk för snedvridning | Kommentar |
|--------------------------|--------------|------------|---|--------|----------|--------------|--|-----------|
| | | | | | | | High risk of bias for the studies evaluating quality of life and joint space narrowing | |
| | | | | | | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | SMD | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|--|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--|--|-----------|
| Smärta | 1 749 (26) [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | SMD -0,40 95 % KI (-0,58 till -0,22) | Låg tillförlitlighet Smärtlindring ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-2) | Se a) |
| Funktion | 1 014 (15) [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | SMD -0,33, 95 % KI (-0,56 till -0,09) | Låg tillförlitlighet Funktionsförbättring ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-2) | Se a) |
| Livskvalitet | 184 (2) [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | SMD -0,01, 95 % KI (-0,30 till 0,28) | Mycket låg tillförlitlighet Förbättring av livskvalitet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) Precision (-1) | Se b) |

- a) Evidensgradering för utfallen smärta och funktion är gjord av SBU med avdrag för risk för snedvridning (-2) baserat på artikelförfattarnas bedömning att det finns hög risk för snedvridning på grund av bland annat brister i rapportering om allokering och blindning. Det noteras även en moderat till hög heterogenitet ($I^2 = 68\%$, respektive 69%) och misstänkt publikationsbias baserat på en visuell bedömning av funnel plots. Även författarna evidensgraderade resultaten för alla utfallen som att de hade låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) enligt GRADE.
- b) Evidensgradering för utfallet livskvalitet är gjord av SBU med avdrag för risk för snedvridning (-2) baserat på att författarna har bedömt att den ena studien av totalt två som ingår i översikten har hög risk för snedvridning. Ytterligare ett avdrag (-1) är gjort på grund av bristande precision samt att det finns osäkerhet i vilken data från instrumenten (HAQ och KOOS) som använts och hur de kombinerats.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 2. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 3. 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| 4. | CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|------------------|
| Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| 2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 3. 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 4. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR over-view)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| 5. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,996</u> |
| 6. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 7. 3 AND 4 | 3356 |
| 8. 7 NOT 5 | 3327 |
| 9. 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 3. 1 OR 2 | 77617 |
| 4. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | <u>12773</u> |
| 5. 3 OR 4 | <u>82501</u> |
| Study types: Systematic review | |
| 6. systematic[sb] | <u>351086</u> |
| Limits | |
| 7. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | <u>5562447</u> |
| 8. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 9. 5 AND 6 | 2934 |
| 10. 12 NOT 7 | 2846 |
| 11. 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
 [MAJR] = MeSH Major Topic
 [TIAB] = Title or abstract
 [TI] = Title
 [AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

Referenser

1. Juni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silletta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD005328.
2. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370-7.
3. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:1967-1975.
4. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg* 2017;39:95-103.
5. Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2014;33:1695-706.
6. Van Middelkoop M, Arden N, Atchia I, Birrell F, Chao J, Lambert R, et al. The OA trial bank: Meta-analysis of individual patient data show that patients with severe pain or with inflammatory signs detected by ultrasound especially benefit from intra-articular glucocorticoids for knee or hip OA. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73.
7. Conaghan PG, Berenbaum F, Kraus VB, Johnson J, Kelley S. Updating the knee osteoarthritis intra-articular corticosteroid meta-analysis with two large trials of extended-release triamcinolone acetonide (FX006) versus placebo. *Arthritis and Rheumatology* 2017;69.
8. Faundez J, Cotoras P, Irarrazaval S. Are intraarticular steroids effective for knee osteoarthritis? *Medwave* 2016;16:e6599.
9. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Goltzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Physician and Sportsmedicine* 2016;44:101-108.
10. Douglas RJ. Corticosteroid injection into the osteoarthritic knee: Drug selection, dose, and injection frequency. *International Journal of Clinical Practice* 2012;66:699-704.
11. Cheng OT, Souzdanitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med* 2012;13:740-53.
12. van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data

from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:1143-52.

Rad: A3:11

Tillstånd: artros i höft

Åtgärd: Injektion av kortison i leden

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna, vilket med tiden kan ge symtom. Smärta och nedsatt funktion är vanligt. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och öka funktionen. Det saknas dock god samstämmighet mellan symtom och undersökningsfynd samt förekomst och grad av röntgenfynd, då sjukdomens påverkan på leden börjar innan förändringar syns på röntgen. Injektion av kortison i höftleden antas ge en antiinflammatorisk effekt.

Hur allvarligt är tillståndet?

- Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.
- Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i höftleden medför kortisoninjektion följande:

- Det går inte att bedöma om kortisoninjektion har någon effekt på smärta jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma om kortisoninjektion har någon effekt på funktion jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att kunna bedöma om kortisoninjektion har någon effekt på livskvalitet jämfört med placebo.
- Det saknas vetenskapligt underlag för att kunna bedöma om kortisoninjektion har någon effekt på broskreduktion jämfört med placebo.

Klinisk relevans

Vid höftartros saknas tillförlitlig evidens om kortisoninjektion har effekt på smärta, funktion, livskvalitet jämfört med placebo.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Ja. Enligt den inkluderade översikten återfanns data om biverkningar och oönskade effekter i fyra primärstudier [1]. Någon metaanalys över negativa effekter från dessa studier gjordes inte. Enligt författarna rapporterades en allvarlig biverkan i form av djup ventrombos efter kortisoninjektion i en studie [2] och i samma studie angavs det att förekomsten av oönskade effekter var likartad i kortison- respektive placebogrupperna (51 % respektive 52 %), varav de flesta bedömdes som milda eller troligen inte relaterade till behandlingen. Det saknas uppgifter i den systematiska översikten som rör utfallet broskförlust.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen efter systematiska översikter genererade 4 011 referenser inom området artros, varav två stycken bedömdes vara relevanta. I granskningen ingår en systematisk översikt från 2016 vars litteratursökning sträckte sig till maj 2015 [1]. Den andra systematiska översikten [3] exkluderades eftersom samtliga inkluderade primärstudier återfanns i den översikt som ligger till grund för underlaget till riktlinjeraden samtidigt som den inkluderade översikten innehåller fler studier än den exkluderade. Fyra studier exkluderades på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen [4-7].

Slutsatserna för smärta från den inkluderade systematiska översikten baseras på tre randomiserade primärstudier som omfattar totalt 198 personer. Tidpunkten för utvärderingen av smärta varierade i studierna från cirka tre veckor till tre månader efter injektionsbehandlingen. I två av de tre inkluderade primärstudierna [2,8]) imputerades värden för standarddeviationer för att kunna räkna fram en poolad SMD.

Vad gäller utfallet funktion rapporterar den systematiska översikten resultaten deskriptivt. I tre av de fyra inkluderade primärstudierna som skattade funktion rapporterades en ”statistiskt signifikant” förbättring för kortisongruppen jämfört med placebogrupperna, dock utan att det i översikten återges några effektstorlekar eller osäkerhetsskattningar.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. Det saknas underlag för utfallen livskvalitet och broskförlust.

UTGATE

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning utförd den 25 januari 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4011 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 6 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Authors, year, ref. | Design | Population | Intervention Control | Pain | Function | Bias | Comments |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|----------|
| McCabe et al 2016 [1] | Systematic review of randomised controlled trials | Patients with painful hip OA The diagnosis hip OA must have been based on the presence of hip pain and radiological evidence of OA | Intervention: Intra-articular steroid injections Control: Placebo (sham injection, normal saline or local anaesthetic intra-articular injection) | SMD -1.90 CI 95% (-4.07 to 0.26) RCT (patients): 3 (198) | Descriptive reporting of results RCT (patients): 4 (about 245) Of 4 studies assessing function, 3 noted a statistically significant improvement in function in the steroid group Function was assessed using difference scales: modified Katz ADL index, WOMAC function subscale and SF-36 physical and social functioning subscales | SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): medium risk of bias Authors assessed the quality of studies using Jadad score (range 0-5, higher better), mean Jadad | |

| Authors, year, ref. | Design | Population | Intervention Control | Pain | Function | Bias | Comments |
|---------------------|--------|------------|----------------------|------|----------|---|----------|
| | | | | | | <p>score for studies of pain was 4,3 and for studies of function 4.0.</p> <p>Kullenberg 2004[8] had unclear attrition, data imputed</p> <p>Athcia 2011[9] was not blinded</p> | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | SMD | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------|
| Smärta | 198 (3) [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | SMD -1,90 KI 95 % (-4,07 till 0,26) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) Precision (-1) Heterogenitet (-1) | Se a) |
| Funktion | Cirka 245 (4) [1] | Inga tillgängliga data | Ej tillämpbart | Ej tillämpbart | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) Precision (-1) | Se b) |

- a) GRADE-bedömning gjord av SBU. Avdrag på grund av risk för snedvridning (-2). I en primärstudie saknas information om bortfall och i en saknas information om randomiseringsprocess. Alla tre inkluderade studier är små och utfallen är mätta på olika skalor. Det finns en påtaglig statistisk heterogenitet i metaanalysen (97 %) och en studie avviker med mycket stor effekt. Avdrag för heterogenitet (-1) Avdrag ges även för precision (-2) då konfidensintervallet är brett.
- b) GRADE-bedömning gjord av SBU. Utöver de studier som ingår för utfallet smärta ingår även en randomiserad men ickeblindad studie (Athcia 2011 [9]). Deskriptiva resultat återges utifrån flera olika funktionsskattningsskalor, syntes saknas. Avdrag görs för risk för snedvridning av samma skäl som i a) (-2) och precision (-1).

UTGÅTT

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 2. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 3. 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| 4. | CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-----------------|
| Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| 2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 3. 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 4. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| 5. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,99</u> |
| 6. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | <u>6</u> |
| Combined sets | |
| 7. 3 AND 4 | 3356 |
| 8. 7 NOT 5 | 3327 |
| 9. 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de = Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthrit*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 3. 1 OR 2 | 77617 |
| 4. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 5. 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| 6. systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| 7. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| 8. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 9. 5 AND 6 | 2934 |
| 10. 12 NOT 7 | 2846 |
| 11. 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Referenser

1. McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, Felson DT, O'Neill TW. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:1509-17.
2. Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, Jhangri GS, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:2278-87.
3. van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:1143-52.
4. Lieberman JR, Engstrom SM, Solovyova O, Au C, Grady JJ. Is intra-articular hyaluronic acid effective in treating osteoarthritis of the hip joint? *J Arthroplasty* 2015;30:507-11.
5. Wu B, Li YM, Liu YC. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8:86865-86876.
6. Piccirilli E, Oliva F, Mure MA, Mahmoud A, Foti C, Tarantino U, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J* 2016;6:293-299.
7. Dzaja I, Kay J, de Sa D, Simunovic N, Ayeni OR. Biologic Treatments for Hip Disorders: A Focus On Platelet-Rich Plasma. *Operative Techniques in Orthopaedics* 2016;26:82-88.
8. Kullenberg B, Runesson R, Tuvhag R, Olsson C, Resch S. Intraarticular corticosteroid injection: pain relief in osteoarthritis of the hip? *J Rheumatol* 2004;31:2265-8.
9. Atchia I, Kane D, Reed MR, Isaacs JD, Birrell F. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:110-6.

Rad: A3:12

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Injektion av hyaluronsyra i leden¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Knä- och höftartros är ledsjukdomar som karakteriseras av långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta och nedsatt funktion, men sambandet mellan graden av ledförändringar och symtom är svagt. Hyaluronsyra är en biologisk substans med hög viskositet som tillhör gruppen glukosaminglukaner. Att injicera hyaluronsyra i knä- eller höftleden antas förbättra artrosymtom. Mekanismen bakom hyaluronsyras eventuella effekt är dock inte klarlagd.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä eller höft har injektion med hyaluronsyra

- möjligen en liten *smärtminskande* effekt jämfört med placeboinjektion efter cirka tre månaders uppföljning, SMD = -0,34 (95 % KI -0,41 till -0,27). Författarnas nivå för minsta kliniskt relevanta effekt var SMD ±0,2. På grund av brister i det vetenskapliga underlaget är den smärtminskande effekten dock sannolikt mindre än vad som anges ovan (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä har injektion med hyaluronsyra

- möjligen en liten förbättring i *funktion* jämfört med placeboinjektion efter 4–13 veckor, SMD=0,34 (95 % KI 0,16 till 0,51)² (låg tillförlitlighet)
- möjligen en liten förbättring i *funktion* jämfört med placeboinjektion efter 14–26 veckor, SMD=0,32 (95 % KI 0,18 till 0,45)³ (låg tillförlitlighet).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Procedurrelaterad smärta och svullnad efter injektion. Enligt två systematiska översikter finns dock inga statistiskt signifikanta skillnader mellan interventionsgruppen, som fick aktiv behandling, och kontrollgruppen för

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Injektion av hyaluronsyra".

² Författarna nämner SMD 0,2 som referens till vad som är en liten effekt.

³ Författarna nämner SMD 0,2 som referens till vad som är en liten effekt.

lindrigare biverkningar [1,2]. Vad gäller allvarliga biverkningar fann den ena studien [1] (som definierat en allvarlig biverkan som ett kompositmått bestående av bland annat förlängd vårdtid, bestående funktionsnedsättning, livshotande tillstånd och död) en något förhöjd statistiskt signifikant risk, RR 1,41 (95 % KI 1,02 till 1,97) [1]. Den absoluta risken för allvarliga biverkningar var 3,3 procent i interventionsgruppen jämfört med 2,4 procent i kontrollgruppen. Den andra studien [2] (där allvarlig biverkan klassificerades av en klinisk expertgrupp) fick ett liknande estimat, 1,39 (95 % KI 0,78 till 2,47), men där konfidensintervallet var brett och omfattar 1,0. Den absoluta risken för allvarliga biverkningar i denna studie var 2,6 procent för interventionsgruppen och 1,6 procent för kontrollgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen genererade 4 011 unika referenser bland systematiska översikter inom området artros. Totalt 33 av dessa bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna och beställdes hem och lästes i fulltext av två oberoende granskare. Av de översikterna bedömdes 9 inte motsvara den uppsatta frågeställningen [3-11] och ytterligare 10 översikter bedömdes [12-21] inte uppfylla de uppsatta kvalitetskriterierna. En studie gick inte att finna i fulltext [22]. De kvarvarande 13 systematiska översikterna [1,2,19,23-32] bedömdes av sakkunniga, och 2 [27,29] av dem valdes i samråd ut som underlag för denna granskning.

I den ena systematiska översikten, som utvärderar effekt på smärta, ingår 85 randomiserade kliniska studier [29], där den absoluta majoriteten rörde knäartros. Denna översikt valdes dels för att den hade flest inkluderande primärstudier, dels för att författarna genomfört ett antal känslighetsanalyser utifrån bland annat primärstudiernas studiekvalitet. Slutsatserna om hyaluronsyras effekt på smärta jämfört med placebo baseras på 77 studier som omfattar cirka 11 500 individer (uppskattat antal). Om flera tidpunkter för effektutvärdering fanns i de inkluderade primärstudierna valdes den som låg närmast tre månader. Det fanns en variation i antalet behandlingscykler (1-4, median 1) och antalet injektioner (1-11, median 3) i de inkluderade primärstudierna. Majoriteten av primärstudierna bedömdes dessutom ha hög risk för snedvridning. Författarna till översikten fördefinierade gränsen för minsta kliniskt signifikanta effekt till SMD på $\pm 0,2$.

I den andra systematiska översikten som utvärderar effekterna på funktion, ingår 15 randomiserade studier för den kortare och 18 randomiserade kliniska studier längre tidsutvärderingen [27]. Denna översikt valdes ut eftersom den inkluderat flest primärstudier med utfallet funktion. Slutsatserna om effekter på funktion baseras på drygt 3 000 personer. Antalet injektioner låg mellan en och fem. Majoriteten av studierna bedömdes ha medelhög risk för snedvridning.

Ingen systematisk översikt har utvärderat hyaluronsyra effekt på livskvalitet jämfört med placebo.

Injektionsbehandling med hyaluronsyra är ett forskningsintensivt område, där effekter ofta utvärderas i jämförelse med andra behandlingar än placebo. Projektgruppens sakkunniga har dock bedömt att det inte är troligt att nyttigkomna primärstudier väsentligen skulle ändra resultaten för de systematiska översikter som presenterats i detta underlag.

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. Utfall på broskreduktion saknas.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning, Datum för litteratursökning: 25 January 2018.

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4011 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 33 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 2 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|---|---|---|----------|--|----------------------------------|
| Johansen, 2016 [29] | SR incl. 99 RCT's or QRCT's 77 studies evaluated treatment against placebo/sham on the outcome pain | Population used for placebo/sham analysis: approximately 11 514 (assessment based on average study population size) Total population: 14 804 people with OA according to ACR ^a criteria (or equivalent) Median duration of symptoms for total group: 6 years Average age for total group 62 years | I: Intra articular HA C: Saline/sham control | Compared to saline controls: SMD=-0.34 (95% CI -0.41 to -0.27) ^b | | SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Medium risk of bias Authors assessments of risk of bias in primary studies: Risk of bias considered low in 8 trials, unclear in 16 trials and high in 64 trials | Combined results for knee/hip OA |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|---|--|--------|---|---|-----------|
| Strand et al. 2015 [27] | SR incl. 29 RCT's 18 studies evaluated treatment effect for OA at 4–13 weeks (n=3 015) and 15 studies at 14–26 weeks (n=3 080). | Primary diagnosis of OA in the knee Mean symptom duration: About 4–5 years Average age for total group (n=4 866): 65 years in intervention groups, 62 years in control groups | I: Intra articular HA (approved in the USA) C: Saline | | Function after 4–13 weeks: SMD 0.34 (95% CI 0.16 to 0.51) Function after 14–26 weeks: SMD 0,32 (95% CI 0.18 to 0.45) | SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Medium risk of bias Authors assessments of risk of bias in primary studies: Overall medium quality The method of randomisation and blinding were adequately reported in 10% and 14% of studies respectively | |

a) ACR American College of Rheumatology Criteria.

b) Separata analyser som omfattande enbart större studier (n>100) och vid analyser som tog hänsyn till möjlig risk för bias hos små studier respektive misstänkt selektiv rapportering gav upphov till lägre estimerade effekter.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|--|---|
| Smärta | 14 393 (85) [29] | Inga tillgängliga data | Ej tillämplbart | SMD -0,34 (95 % KI -0,41 till -0,27) | Smärtminskning ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-) Publikationsbias (-) Heterogenitet (-) | Se a) Evidensgradering utförd av SBU |
| Funktion 3 månader (4–13 veckor) | 3 050 (15) [27] | Inga tillgängliga data | Ej tillämplbart | SMD 0,34 (95 % KI 0,16 till 0,51) | Förbättrad funktion ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-) Publikationsbias (-) Heterogenitet (-) | Se b) Evidensgradering utförd av SBU |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| Funktion 6 månader (14–26 veckor) | 3 080 (18) [27] | Inga data tillgängliga | Ej tillämpligt | SMD 0,32 (95 % KI 0,18 till 0,45) | Förbättrad funktion ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-1) Publikationsbias (-) Heterogenitet (-) | Se b) Evidensgradering utförd av SBU |

- a) Evidensgradering för utfallet smärta är gjort av SBU med avdrag för risk för snedvridning (-1) baserat på artikelförfattarnas bedömning att mer än hälften av studierna har hög risk för snedvridning på grund av bland annat brister i randomisering och blindning. Avdrag för risk för publikationsbias (-0,5) är baserat på en funnel plot utförd av artikelförfattarna. Avdrag för heterogenitet (-0,5) har gjorts på grund av att den var hög, med $I^2 = 65\%$.
- b) Evidensgradering för utfallet funktion har gjorts av SBU med avdrag för brister i studiekvalitet (-1) på grund av författarnas redovisning av bland annat bristfällig rapportering om metod. Avdrag för risk för publikationsbias (-0,5) har gjorts baserat på av författarna utförda funnel plots och avdrag för heterogenitet (-0,5) har gjorts på grund av att denna var hög, med $I^2 = 54\%$ respektive 69% vid 3 respektive 6 månader. Författarna till översikten har gjort en generell bedömning att de inkluderade studierna höll medelgod kvalitet (median Jadad score = 3).

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 2. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 3. 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| 4. | CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |

| | | |
|--------------------------|---|-----------------|
| 2. | (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 3. | 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | | |
| 4. | 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | | |
| 5. | (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,99</u> |
| 6. | [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | <u>6</u> |
| Combined sets | | |
| 7. | 3 AND 4 | 3356 |
| 8. | 7 NOT 5 | 3327 |
| 9. | 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term]) | 51277 |

| | | |
|---------------------------------------|---|---------------------------|
| | OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deformat*[Other Term]) | |
| 3. | 1 OR 2 | 77617 |
| 4. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deformat*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | <u>12773</u> |
| 5. | 3 OR 4 | <u>82501</u> |
| Study types: Systematic review | | |
| 6. | systematic[sb] | <u>351086</u> |
| Limits | | |
| 7. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | <u>556244</u> <u>7</u> |
| 8. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |

| Combined sets | | |
|----------------------|------------------------|-------------|
| 9. | | 2934 |
| | <i>5 AND 6</i> | |
| 10. | | 2846 |
| | <i>12 NOT 7</i> | |
| 11. | | 2689 |
| | <i>13 AND 8</i> | |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Referenser

1. Rutjes, AW, Juni, P, da Costa, BR, Trelle, S, Nuesch, E, Reichenbach, S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012; 157(3):180-91.
2. O'Hanlon, CE, Newberry, SJ, Booth, M, Grant, S, Motala, A, Maglione, MA, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016; 5(1):186.
3. Bhandari, M, Bannuru, RR, Babins, EM, Martel-Pelletier, J, Khan, M, Raynauld, JP, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2017; 9(9):231-46.
4. He, WW, Kuang, MJ, Zhao, J, Sun, L, Lu, B, Wang, Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2017; 39:95-103.
5. Bannuru, RR, Brodie, CR, Sullivan, MC, McAlindon, TE. Safety of Repeated Injections of Sodium Hyaluronate (SUPARTZ) for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2016; 7(4):322-32.
6. Bannuru, RR, Osani, M, Vaysbrot, EE, McAlindon, TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(12):2022-41.
7. Zhao, H, Liu, H, Liang, X, Li, Y, Wang, J, Liu, C. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016; 30(5):387-96.
8. Intra-articular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2014; (4).
9. Cadth. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical effectiveness and guidelines (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2014; (4).
10. Stitik, TP, Issac, SM, Modi, S, Nasir, S, Kulinets, I. Effectiveness of 3 Weekly Injections Compared With 5 Weekly Injections of Intra-Articular Sodium Hyaluronate on Pain Relief of Knee Osteoarthritis or 3 Weekly Injections of Other Hyaluronan Products: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2017; 98(5):1042-50.
11. Xing, D, Wang, B, Zhang, W, Yang, Z, Hou, Y, Chen, Y, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection in treating knee osteoarthritis: assessing risk of bias in systematic reviews with ROBIS tool. *International journal of rheumatic diseases*. 2017; 20(11):1658-73.
12. Migliore, A, Giovannangeli, F, Granata, M, Lagana, B. Hylan g-f 20: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010; 3:55-68.

13. Colen, S, van den Bekerom, MP, Mulier, M, Haverkamp, D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012; 26(4):257-68.
14. Trigkilidas, D, An, A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2013; 95(8):545-51.
15. Miller, LE, Block, JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013; 6:57-63.
16. Pai, SK, Allgar, V, Giannoudis, PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2014; 68(8):1041-7.
17. Ammar, TY, Pereira, TA, Mistura, SL, Kuhn, A, Saggin, JI, Lopes Junior, OV. Viscosupplementation for treating knee osteoarthrosis: review of the literature. *Revista brasileira de ortopedia*. 2015; 50(5):489-94.
18. Richette, P, Chevalier, X, Ea, HK, Eymard, F, Henrotin, Y, Ornetti, P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD open*. 2015; 1(1):e000071.
19. Leite, VF, Daud Amadera, JE, Buehler, AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018; 99(3):574-83 e1.
20. Richards, MM, Maxwell, JS, Weng, L, Angelos, MG, Golzarian, J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Physician and Sportsmedicine*. 2016; 44(2):101-8.
21. Altman, RD, Bedi, A, Karlsson, J, Sancheti, P, Schemitsch, E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine*. 2016; 44(8):2158-65.
22. Jiang, X, Zhan, M, Li, Q, Liu, D, Li, J. Intra-articular hyaluronic acid injection after arthroscopic debridement for knee osteoarthritis: a systematic review (Provisional abstract). *ChinJEvid-Based Med*; 2012. s. 1361-6.
23. Concoff, A, Sancheti, P, Niazi, F, Shaw, P, Rosen, J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017; 18(1):542.
24. Trojian, TH, Concoff, AL, Joy, SM, Hatzenbuehler, JR, Saulsberry, WJ, Coleman, CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *British journal of sports medicine*. 2016; 50(2):84-92.

25. Jevsevar, D, Donnelly, P, Brown, GA, Cummins, DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2015; 97(24):2047-60.
26. Newberry, SJ, Fitzgerald, JD, Maglione, MA, O'Hanlon, CE, Booth, M, Motala, A, et al. *AHRQ Technology Assessments*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
27. Strand, V, McIntyre, LF, Beach, WR, Miller, LE, Block, JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Journal of pain research*. 2015; 8:217-28.
28. Campbell, KA, Erickson, BJ, Saltzman, BM, Mascarenhas, R, Bach, BR, Jr., Cole, BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31(10):2036-45.e14.
29. Johansen, M, Bahrt, H, Altman, R, Bartels, E, Juhl, C, Bliddal, H, et al. Addressing controversies around intra-articular injections with hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: Meta-regression analyses of randomized trials. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015; 23:A47.
30. Cheng, OT, Souzdalnitski, D, Vrooman, B, Cheng, J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012; 13(6):740-53.
31. Xing, D, Wang, B, Liu, Q, Ke, Y, Xu, Y, Li, Z, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Scientific reports*. 2016; 6:32790.
32. Bannuru, RR, Natov, NS, Dasi, UR, Schmid, CH, McAlindon, TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(6):611-9.

Rad: A3:13

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: PRP-behandling¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Knäartros är en ledsjukdom karakteriserad av långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta och nedsatt funktion, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt.

Blodplättsrik plasma (Platelet Rich Plasma, PRP) är en blodprodukt med hög koncentration blodplättar som injiceras i knäleden, oftast vid upprepade behandlingstillfällen. Den injicerade plasmalösningen innehåller rikligt med blodplättar, som frigör en rad ämnen såsom tillväxtfaktorer. Det har föreslagits att dessa kan påverka symtom såväl som brosk- och benförändringarna vid artros. PRP framställs i regel från autologt blod (patientens eget).

Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä eller höft:

- Det går inte att bedöma om PRP-injektioner jämfört med placebo minskar smärta eller ökar funktion vid knäartros (mycket låg tillförlitlighet).
- Det saknas studier för att bedöma om PRP jämfört med placebo har någon effekt på livskvalitet vid knäartros.
- Det saknas studier för att bedöma om PRP jämfört med placebo har någon effekt på smärta, funktion eller livskvalitet vid höftartros.

Klinisk kommentar

Det saknas tillförlitliga underlag för att bedöma vilken effekt PRP-injektioner har vid artros och därmed går det inte att bedöma om denna behandling har någon klinisk relevans.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "PRP (Platelet-Rich Plasma)".

Ja. Enligt en översikt som undersökt biverkningar och komplikationer (procedurrelaterad smärta, infektion, andra lokala komplikationer) i två studier fanns ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan PRP och placebogrupper [1] medan en annan översikt som jämfört överlappande metaanalyser drog slutsatsen att multipla PRP-injektioner kan öka risken för lokala komplikationer[2].

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen genererade 4 011 unika referenser över sökning av systematiska översikter inom området artros. Totalt 27 av dessa bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna, och dessa beställdes hem och lästes i fulltext av två oberoende granskare. Av översikterna bedömdes 4 inte motsvara den uppsatta frågeställningen [3-6], 9 bedömdes inte motsvara de uppsatta kvalitetskraven [6-14] och 2 återfanns bara i abstraktform [15, 16]. De kvarvarande 12 systematiska översikterna [1, 17-26] bedömdes av projektgruppens sakkunniga och 1 [21] av dem valdes i samråd ut som underlag i denna granskning eftersom den inkluderat flest primärstudier som motsvarade frågeställningen.

I översikten ingår 10 randomiserade studier varav 2 använde placebokontroll och 1 inkluderade PRP och placebo i två av fyra studiearmar. Slutsatserna baseras 203 personer för utfallet smärta/funktion (baserat på poolade resultat av WOMAC och IKDC-skattningar från de 3 studierna med placebokontroll). I studierna gavs olika regimer, oftast 1–3 behandlingar med PRP eller placebo varje vecka. Högre dosering än tre gånger per vecka gavs inte. Översikten rapporterar resultat vid sex månaders uppföljning.

Vi fann inga systematiska översikter som utvärderat PRP-injektioners effekt på livskvalitet.

Vi fann inga systematiska översikter som utvärderat PRP-injektioners effekt på höftartros.

Relevanta pågående eller planerade studier

Enligt databasen ClinicalTrial.gov pågår eller planeras ett flertal studier som ämnar undersöka PRP jämfört med såväl placebo som andra kontroller (exempelvis NCT02776514 och NCT03734900). En större randomiserad dubbelblindad kontrollerad australisk studie (n=288) kommer undersöka effekter och hälsoekonomiska aspekter av tre PRP-injektioner per vecka jämfört med placebo med tolv månaders uppföljningstid [27]. Resultat väntas först efter 2020.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. Det finns enligt de översikter som lästs i fulltext få placebokontrollerade studier. Det saknas särredovisade uppgifter på PRP:s effekter på smärta respektive funktion i den redovisade översikten. Det saknas information om såväl effekt på kortare och längre uppföljningstid än det som redovisas i översikten (6 månader).

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning, som genomfördes den 25:e januari 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4011 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 27 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta/funktion | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|----------------------------------|---|---|---|-----------|
| Xu 2017 [21] | SR, 3 studies evaluated effect for OA compared to placebo 10 RCT's in total in SR | 203 patients with OA in the knee | I: Intra articular injections with PRP C: Saline/placebo | Pooled effect size based on total WOMAC or IKDC ^a scores: SMD -2.13 (95% CI -3.29 to -0.98) | SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Medium risk of bias Authors assessments of risk of bias in primary studies: 2 studies were judged to have unclear risk of bias and the third was judged to have low risk of bias | |

a) WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (totala skalan), IKDC: International Knee Documentation Committee

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|---|--|---|
| Smärta/funktion | 203 (3) [21] | Inga tillgängliga data | Ej tillämbart | SMD -2,13 (95 % KI -3,29 till -0,98) | Smärtminskning och funktionsförbättring ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1) Precision (-1) | GRADE-bedömning gjord av SBU Se a) |

- a) Evidensgradering för utfallet smärta/funktion är gjord av SBU med avdrag för snedvridning (-1) baserat på att 2 av 3 underlag har oklar risk för bias. Avdrag är även gjort för mycket hög heterogenitet (-1), med $I^2=93\%$, samt för bristande precision (-1). Författarna bedömde att 2 av de 3 inkluderade primärstudierna hade oklar risk för bias bland annat på oklar blindning och risk för selektiv rapportering.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|---|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| 2. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 3. 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| 4. | CDSR/55 DARE/74 6 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-----------------|
| Osteoarthritis | |
| 1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| 2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR ar-thros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint dis-ease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 3. 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 4. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| 5. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,99</u> |
| 6. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | <u>6</u> |
| Combined sets | |
| 7. 3 AND 4 | 3356 |
| 8. 7 NOT 5 | 3327 |
| 9. 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|----------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| 1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| 2. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint dis-ease*[Title] OR arthritis deformat*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis defor-man*[Other Term]) | 51277 |
| 3. 1 OR 2 | 77617 |
| 4. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deformat*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | <u>12773</u> |
| 5. 3 OR 4 | <u>82501</u> |
| Study types: Systematic review | |
| 6. systematic[sb] | <u>351086</u> |
| Limits | |
| 7. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | <u>5562447</u> |
| 8. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 9. 5 AND 6 | 2934 |
| 10. 12 NOT 7 | 2846 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Referenser

1. Kanchanatawan, W, Arirachakaran, A, Chaijenkij, K, Prasathaporn, N, Boonard, M, Piyapittayanun, P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016; 24(5):1665-77.
2. Campbell, KA, Erickson, BJ, Saltzman, BM, Mascarenhas, R, Bach, BR, Jr., Cole, BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31(10):2036-45.e14.
3. Xing, D, Wang, B, Zhang, W, Yang, Z, Hou, Y, Chen, Y, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. *International journal of rheumatic diseases*. 2017; 20(11):1612-30.
4. Bennell, KL, Hunter, DJ, Paterson, KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2017; 19(5):24.
5. Sadabad, HN, Behzadifar, M, Arasteh, F, Behzadifar, M, Dehghan, HR. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electronic physician*. 2016; 8(3):2115-22.
6. Shi, WJ, Tjoumakaris, FP, Lendner, M, Freedman, KB. Biologic injections for osteoarthritis and articular cartilage damage: can we modify disease? *The Physician and sportsmedicine*. 2017; 45(3):203-23.
7. Laver, L, Marom, N, Dnyanesh, L, Mei-Dan, O, Espregueira-Mendes, J, Gobbi, A. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage*. 2017; 8(4):341-64.
8. Richards, MM, Maxwell, JS, Weng, L, Angelos, MG, Golzarian, J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Physician and Sportsmedicine*. 2016; 44(2):101-8.
9. Knop, E, Paula, LE, Fuller, R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016; 56(2):152-64.
10. Lai, LP, Stitik, TP, Foye, PM, Georgy, JS, Patib, a, V, et al. Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review. *PM and R*. 2015; 7(6):637-48.
11. Souzdanitski, D, Narouze, SN, Lerman, IR, Calodney, A. Platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: Systematic review of duration of clinical benefit. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2015; 19(1):67-72.
12. Dold, AP, Zywiell, MG, Taylor, DW, Dwyer, T, Theodoropoulos, J. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2014; 24(1):31-43.
13. Tietze, DC, Geissler, K, Borchers, J. The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review. *The Physician and sportsmedicine*. 2014; 42(2):27-37.
14. Platelet rich plasma for treatment of osteoarthritis (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2013; (4).

15. Georgiev, T, Dacheva, R, Ivanova, M, Stoilov, R, Rashkov, R. The place of autologous platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A systemic review. *Revmatologija (Bulgaria)*. 2016; 24(4):3-13.
16. Padilla, S, Aguirre, J, Prado, R, Orive, G, Anitua, E. Clinical efficacy of plasma rich in growth factors intraarticular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014; 22:S195.
17. Dai, WL, Zhou, AG, Zhang, H, Zhang, J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2017; 33(3):659-70.e1.
18. Muchedzi, TA, Roberts, SB. A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2017.
19. Newberry, SJ, FitzGerald, J, SooHoo, NF, Booth, M, Marks, J, Motala, A, et al. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
20. Shen, L, Yuan, T, Chen, S, Xie, X, Zhang, C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2017; 12(1):16.
21. Xu, Z, Luo, J, Huang, X, Wang, B, Zhang, J, Zhou, A. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Pain and Self-Report Function in Knee Osteoarthritis: A Best-Evidence Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017; 96(11):793-800.
22. Campbell, KA, Saltzman, BM, Mascarenhas, R, Khair, MM, Verma, NN, Bach, BR, Jr., et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31(11):2213-21.
23. Laudy, AB, Bakker, EW, Rekers, M, Moen, MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2015; 49(10):657-72.
24. Anitua, E, Sanchez, M, Aguirre, JJ, Prado, R, Padilla, S, Orive, G. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2014; 30(8):1006-17.
25. Chang, KV, Hung, CY, Aliwarga, F, Wang, TG, Han, DS, Chen, WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014; 95(3):562-75.
26. Khoshbin, A, Leroux, T, Wasserstein, D, Marks, P, Theodoropoulos, J, Ogilvie-Harris, D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis (Provisional abstract). *Arthroscopy*; 2013. s. 2037-48.

27. Paterson, KL, Hunter, DJ, Metcalf, BR, Eyles, J, Duong, V, Kazsa, J, et al. Efficacy of intra-articular injections of platelet-rich plasma as a symptom- and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis - the RESTORE trial protocol. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018; 19(1):272.

Rad: A4:0

Tillstånd: Smärta i knä vid artros eller misstänkt degenerativ meniskskada¹

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är en icke-inflammatorisk reumatisk sjukdom som karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Artroskopisk kirurgi med ledstädning och meniskresektion innebär att knäet genomspolas med koksaltlösning och att lösa och förändrade delar av ledbrosk och menisk avlägsnas. Operationen syftar till att minska smärtan och förbättra funktionen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid smärta i knä vid artros och/eller misstanke om degenerativ meniskskada (med eller utan fynd på röntgen som vid artros) ger artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion vid tre månaders uppföljning

- mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD 5,4 poäng (95 % KI, 1,9 till 8,8) (hög tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12
- troligen liten förbättring i *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD 4,9 poäng (95 % KI, 1,5 till 8,4) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 8
- möjligen ingen eller mycket liten skillnad i *livskvalitet* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD 6,0 poäng (95 % KI, –1,5 till 13,5) (låg tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 15
- möjligen en ökad risk för *mortalitet* jämfört med fysisk träning, skillnaden är <1 per 1 000 (95 % KI, 0 till 1) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad risk för *venös tromboembolism* jämfört med fysisk träning, skillnaden är 5 fler patienter per 1 000 (95 % KI, 2 till 10) (låg tillförlitlighet)

¹ Originalbenämning vid bearbetning ”Smärta i knä vid artros och/eller misstanke om degenerativ meniskskada”.

- möjligen en ökad risk för *infektion* jämfört med fysisk träning, skillnaden är 2 fler patienter per 1 000 (95 % KI, 1 till 4) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad risk för *nervskada* jämfört med fysisk träning, skillnaden är <1 per 1 000 (95 % KI, 0 till 1) (låg tillförlitlighet).

Vid smärta i knä vid artros och/eller misstanke om degenerativ meniskskada (med eller utan fynd på röntgen som vid artros) ger artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion vid ett till två års uppföljning

- ingen eller mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD 3,1 poäng (95 % KI, -0,2 till 6,4) (hög tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12
- troligen ingen eller mycket liten förbättring av *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD 3,2 poäng (95 % KI, -0,5 till 6,8) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 8
- inga viktiga förbättringar i *livskvalitet* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning MD 2,12 poäng (95 % KI, -0,96 till 5,21) (hög tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 15.

Klinisk relevans

”Den minsta kliniskt relevanta skillnaden” (eng. minimally important difference, MID) ger ett mått på de minsta förändringarna som patienter uppfattar som fördelaktiga. Konfidensintervallen för de flesta effekttestimaten omfattar *inte* MID. För ett av utfallsmåtten (funktion vid 3 månader) omfattar konfidensintervallet MID, men effekten är fortsatt endast liten.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Förutom ovanstående *evidensgraderade biverkningar* (mortalitet, venös tromboembolism, infektion och nervskada), så är eventuella biverkningar och oönskade effekter framför allt blödningar, iatrogen skada på broskytor eller andra operatörsberoende komplikationer, nedsatt rörlighet, svullnad och osteonekros [1-6].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt som inkluderar 13 randomiserade kontrollerade studier och 12 observationsstudier [7]. De randomiserade kontrollerade studierna användes för att studera interventionens effekt medan observationsstudierna användes för att studera biverkningar (även 3 av de randomiserade kontrollerade studierna är inkluderade i biverkningsanalysen). Slutsatserna baseras på 1 102 personer för smärta, 964 personer för funktion och 126 personer för livskvalitet vid tre månaders uppföljning. Slutsatserna om olika biverkningar baseras på 12 426–1 119 920 patienter.

De inkluderade randomiserade kontrollerade studierna är publicerade mellan åren 1993 och 2016. Patienternas medelålder var 48,9–62,8 år och andelen kvinnor varierade mellan 5 och 81,7 procent. Patienterna i de inkluderade studierna hade olika svårighetsgrad av artros (med radiologisk gradering mellan 0 och 4 enligt Kellgren-Lawrence). Interventionsgruppen i samtliga studier fick artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion. Bland de studier som inkluderades i metaanalyserna fick kontrollgruppen: sham-kirurgi (2 randomiserade kontrollerade studier), ledsköljning (1 randomiserad kontrollerad studie) och träning av varierande typ och dos (7 randomiserade kontrollerade studier). I studierna där biverkningar undersöktes var patienternas medelålder 42–62,4 år och andelen kvinnor varierade mellan 39 och 64,6 procent.

Författarna gjorde subgruppsanalyser för studier som inkluderade mer än 50 procent patienter med radiologisk artros (med grad 2–4 enligt Kellgren-Lawrence) och för studier som inkluderade mindre än 50 procent med radiologisk artros (med grad 2–4). Vi har reviderat subgruppsanalysen eftersom gruppindelningen i översikten var felaktig vilket ledde till att en studie hamnade i fel subgrupp [8]. I subgruppsanalysen, som presenteras nedan, har vi använt studiernas effektstorlekar såsom författarna räknat fram dem. Vi använde en random effects model (REM) som bygger på metoden av DerSimonian and Laird och i översikten användes metoden Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman [9]. Konfidensintervallen blir något bredare med den sist nämnda metoden men effekttestimatet blir detsamma.

Studier som inkluderar färre än 50 procent patienter med radiologisk gradering 2 eller högre (enligt Kellgren Lawrence) i knä visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning vid tre månaders uppföljning, MD 4,8 poäng (95 % KI, 0,3 till 9,3) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12. Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi förbättrar *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning vid tre månaders uppföljning (mycket låg tillförlitlighet).

Långtidsuppföljning (två år) för samma typ av studier visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger ingen eller mycket liten effekt på *smärta* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD 3,6 poäng (95 % KI, –0,7 till 7,9) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12. Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi förbättrar *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning.

Studier som inkluderar fler än 50 procent patienter med radiologisk gradering 2 eller högre i knä visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning vid tre månaders uppföljning, MD 6,3 poäng (95 % KI, 1,5 till 11,0) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12 samt möjligen liten förbättring i *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD 5,8 poäng (95 % KI, 2,7 till 8,8) (låg tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 8.

Långtidsuppföljning (två år) för samma typ av studier visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger ingen eller mycket liten effekt på smärta jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD 2,2 poäng (95 % KI, –2,0 till 6,4) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12 samt möjligen ingen eller mycket liten förbättring av funktion jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD 3,5 poäng (95 % KI, –0,3 till 7,2) (låg tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 8.

Författarna gjorde även en subgruppsanalys för studier som lyckades med att göra blindning av patienter (sham/placebokirurgi). Inga statistiskt signifikanta skillnader i smärta/funktion hittades mellan studier med blindade patienter och studier med icke-blindade patienter.

Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion har en effekt på smärta jämfört med placebokirurgi vid degenerativa menisksador (med eller utan fynd på röntgen som vid artros) vid 3 månader och vid 2 år (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion har en effekt på funktion jämfört med placebokirurgi vid knäartros vid varken 3 månaders uppföljning eller 2 års uppföljning (mycket låg tillförlitlighet).

En annan systematisk översikt som behandlar samma frågeställning publicerades år 2015 av Thorlund och medarbetare [10]. Det vetenskapliga underlaget i denna TÅ-rad är baserat på den nyare systematiska översikten av Brignardello och medarbetare från år 2017 [7]. Översikterna inkluderar samma studier men i den nyare översikten inkluderas ytterligare tio studier. Författarna till båda studierna kommer fram till liknande slutsatser.

Saknas någon information i studierna?

För livskvalitet och biverkningar presenteras inga data för subgrupperna med respektive utan radiologisk artros.

Fler randomiserade kliniska prövningar med *placebokirurgi* (det vill säga med adekvat blindning) är önskvärda för att till exempel bestämma möjlig effekt i specifika subgrupper av patienter med degenerativ meniskskada. En sådan subgrupp kan vara patienter med objektivt verifierade smärtsamma upphakningar eller låsningar (så kallade ”mekaniska symptom”). En annan subgrupp kan vara patienter med meniskruptur i kombination med meniscysta förenat med lokal smärta eller obehag.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 25 januari 2018

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) |
|---|---|
| Systematiska översikter som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4011 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå | 18 |
| Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Smärta | Funktion | Livskvalitet | Biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--|--|---|--|---|---|---|--|----------------------------------|---|
| Symptomatic degenerative knee disease | | | | | | | | | |
| Brignardello-Petersen et al 2017 [7] | Systematic review incl. 13 RCTs and 12 observational studies | n=1 665 (RCTs) n=1 817 237 (OS) Mean age range: 49–63 y (RCTs) Mean age range: 42–62 y (OS) Women: 5–82% (RCTs) Women: 39–65% (OS) Patients with symptomatic degenerative knee disease (defined as persistent knee pain that affects the patient's QoL and does not respond to conservative treatment), with or without osteoarthritis. | I: Arthroscopic surgery (including any or all of debridement and/or partial meniscectomy) C: Any conservative management (exercise therapy (8 RCTs), injections (2 RCTs), lavage (1 RCT), drugs, sham surgery (2 RCTs)) | Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=5.4 (95% CI, 1.9 to 8.8) (10 RCTs, n=1 231) Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=3.1 (95% CI, –0.2 to 6.4) (8 RCTs, n=1 097) | Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=4.9 (95% CI, 1.5 to 8.4) (7 RCTs, n=964) Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.2 (95% CI, –0.5 to 6.8) (6 RCTs, n=843) | Follow-up 3 months EQ-5D VAS Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 15): MD=6.0 (95% CI, –1.5 to 13.5) (1 RCT, n=120) Follow-up 1–2 year EQ-5D VAS Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 15): MD=2.12 (95% CI, –0.96 to 5.21) (2 RCTs, n=269) | Follow-up 3 months <u>Mortality</u> <1 in 1 000 (95% CI 0 to 1) (7 studies, n=454 086) <u>VTE</u> 5 in 1 000 (95% CI, 2 to 10) (11 studies, n=1 119 920) <u>Infection</u> 2 in 1 000 (95% CI, 1 to 4) (5 studies, n=603 838) <u>Nerve damage</u> <1 in 1 000 (95% CI 0 to 1) (1 study, n=12 426) | Moderate | RCTs were used to evaluate the effects of arthroscopic surgery and observational studies were used to evaluate complications of arthroscopic surgery. Results from the 2 RCTs using steroid/hyaluronic acid injections are not reported and thus not included in meta-analysis. Positive MD favors knee arthroscopy |
| Subgroup: No radiographic knee osteoarthritis (<50% patients)* | | | | | | | | | |
| Based on Kellgren and Lawrence classification, 6 RCTs included <50% patients with grades 2–4. Grades were specified in 4 RCTs: Grade 0: 46–73% [8, 11–13] Grade 1: 24–51% [8, 11–13] Grade 2: 4–7% [8, 11] Grade 3: 1% [8] 1 RCT excluded patients with grade >3 [14] and 1 RCT excluded patients with > grade 1 according to the Ahlbäck classification [15] | | | | Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=4.8 (95% CI, 0.3 to 9.3) (6 RCTs, n=657) Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=3.6 (95% CI, –0.7 to 7.9) (4 RCTs, n=544) | Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.8 (95% CI, –2.6 to 10.1) (3 RCTs, n=386) Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=2.2 (95% CI, –6.0 to 10.4) (2 RCTs, n=290) | | | | |
| Subgroup: Radiographic knee osteoarthritis (>50% patients)* | | | | | | | | | |
| Based on Kellgren and Lawrence classification, 4 RCTs included >50% patients with grades 2–4: Grade 0: 21% [16] Grade 1: 19% [17] Grade 2: 23–46% [16–18] | | | | Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): | Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=5.8 (95% CI, 2.7 to 8.8) | | | | |

| | | |
|--|--|--|
| Grade 3: 28–50% [16-18] Grade 4: 5% [18] | MD=6.3 (95% CI, 1.5 to 11.0) (4 RCTs, n=692) | |
| In 1 RCT, the scores (0–4) for the 3 compartments were added together to generate a severity grade of 0 to 12 [19]. Patients with grade 9 or higher were excluded. Grade 1–3: 29% Grade 4–6: 46% Grade 7–8: 25% | Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=2.2 (95% CI, –2.0 to 6.4) (4 RCTs, n=692) | Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.5 (95% CI, –0.3 to 7.2) (4 RCTs, n=692) |

Subgroup: Sham-controlled studies

| | | | |
|---|---|--|--|
| Mean age, mean (SD): 52 (7) [12] 52.3 (11.3) [19] | I: Arthroscopic surgery (including any or all of debridement and/or partial meniscectomy) | Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=2.76 (95% CI, –5.32 to 10.84) (2 RCTs, n=265) | Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=1.80 (95% CI, –6.81 to 10.41) (1 RCTs, n=119) |
| One study excluded patients with OA [12] while the other study included patients with OA [19] | C: sham surgery | Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=4.24 (95% CI, –2.33 to 10.80) (2 RCTs, n=265) | Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.50 (95% CI, –6.12 to 13.12) (1 RCTs, n=119) |

ADL = activities of daily living; C = control; I = intervention; KOOS=Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; MD = mean difference; MID = minimally important difference; n = number; OA = osteoarthritis; OS = observational study;

QoL=quality of life; RCT = randomized controlled trial; VTE = Venous thromboembolism.

* Based on Kellgren-Lawrence classification. Grades 2–4 were considered radiographic.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka – säkerhet i effektestimaten | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|-----------|
| Smärta 3 månader | 1231 (10), [7] | 15 poäng (skala 0–100) | MD=5,4 (95 % KI, 1,9 till 8,8) | | ⊕⊕⊕⊕* | | |
| Smärta 2 år | 1097 (8), [7] | 19 poäng (skala 0–100) | MD=3,1 (95 % KI, -0,2 till 6,4) | | ⊕⊕⊕⊕* | | |
| Funktion 3 månader | 964 (7), [7] | 9 poäng (skala 0–100) | MD=4,9 (95 % KI, 1,5 till 8,4) | | ⊕⊕⊕⊕* | -1 kvalitet ^a - heterogenitet ^b - precision ^c | |
| Funktion 2 år | 843 (6), [7] | 10 poäng (skala 0–100) | MD=3,16 (95 % KI, -0,48 till 6,8) | | ⊕⊕⊕⊕* | -1 kvalitet ^a - precision ^c | |
| Livskvalitet 3 månader | 120 (1), [7] | 8 poäng (skala 0–100) | MD=6,0 (95 % KI, -1,5 till 13,5) | | ⊕○○○ | -1 kvalitet ^a -2 precision ^d | |
| Livskvalitet 1 år | 269 (2), [7] | 10,3 poäng (skala 0–100) | MD=2,1 (95 % KI, -0,96 till 5,21) | | ⊕⊕⊕⊕* | | |
| Subgrupp: studier med placebokirurgi | | | | | | | |
| Smärta 3 månader | 265 (2), [12,19] | | MD=2,76 (95% KI, -5,32 till 10,84) | | ⊕○○○ | -2 precision ^h -1 heterogenitet ⁱ | |
| Smärta 2 år | 265 (2), [12,19] | | MD=4,24 (95% KI, -2,33 till 10,80) | | ⊕○○○ | -2 precision ^h -1 heterogenitet ⁱ | |
| Funktion 3 månader | 119 (1), [19] | | MD=1,80 (95% KI, -6,81 till 10,41) | | ⊕○○○ | -3 precision ^h | |
| Funktion 2 år | 119 (1), [19] | | MD=3,50 (95% KI, -6,12 till 13,12) | | ⊕○○○ | -3 precision ^h | |
| Subgrupp: Studier med <50 % patienter med radiologisk artros[†] | | | | | | | |
| Smärta 3 månader | 657 (6), [7] | | MD=4,83 (95 % KI, 0,34 till 9,32) | | ⊕⊕⊕○ | - kvalitet ⁱ - precision ^c | |
| Smärta 2 år | 544 (4), [7] | | MD=3,61 (95 % KI, -0,70 till 7,92) | | ⊕⊕⊕○ | - kvalitet ⁱ - precision ^c | |
| Funktion 3 månader | 386 (3), [7] | | MD=3,77 (95 % KI, -2,57 till 10,12) | | ⊕○○○ | -1 kvalitet ^a -1 precision ^h -1 heterogenitet ^f | |
| Funktion 2 år | 290 (2), [7] | | MD=2,24 (95 % KI, -5,96 till 10,44) | | ⊕○○○ | -1 kvalitet ^a -1 precision ^h -1 heterogenitet ^f | |
| Subgrupp: Studier med >50 % patienter med radiologisk artros[†] | | | | | | | |
| Smärta 3 månader | 692 (4), [7] | | MD=6,28 (95 % KI, 1,53 till 11,02) | | ⊕⊕⊕○ | - kvalitet ⁱ - precision ^c | |
| Smärta 2 år | 692 (4), [7] | | MD=2,18 (95 % KI, -2,00 till 6,37) | | ⊕⊕⊕○ | - kvalitet ⁱ - precision ^c | |
| Funktion 3 månader | 692 (4), [7] | | MD=5,77 (95 % KI, 2,70 till 8,84) | | ⊕⊕○○ | -1 kvalitet ^a | |

| Effektått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka – säkerhet i effekttestimaten | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|---|---|--|-----------|
| Funktion 2 år | 692 (4), [7] | | MD=3,46 (95 % KI, -0,28 till 7,21) | | ⊕⊕○○ | -1 precision ^h -1 kvalitet ^a -1 precision ^h | |
| Biverkningar 3 mån | | | | | | | |
| Död | 454 086 (7), [7] | 0 per 1 000 | <1 fler per 1 000 (95 % KI, 0 till 1) | - | ⊕⊕○○* | -1 kvalitet ^e -1 heterogenitet ^f | |
| Venös tromboembolism | 1 119 920 (11), [7] | 0 per 1 000 | 5 fler per 1 000 (95 % KI, 2 till 10) | - | ⊕⊕○○* | -1 kvalitet ^e -1 heterogenitet ^f | |
| Infektion | 603 838 (5), [7] | 0 per 1 000 | 2 fler per 1 000 (95 % KI, 1 till 4) | - | ⊕⊕○○* | -1 kvalitet ^e -1 heterogenitet ^f | |
| Nervskada | 12 426 (1), [7] | 0 per 1 000 | <1 fler per 1 000 (95 % KI, 0 till 1) | - | ⊕⊕○○* | -1 kvalitet ^e -1 överförbarhet ^g | |

MD = medelvärdeskillnad

‡ I översikten definieras "radiologisk artros" som Kellgren-Lawrence grad 2-4, metaanalysen är utförd av SBU

*evidensgradering är gjord av författarna till översikten

a avdrag för kvalitet: effekttestimatet baseras på en eller flera studier som har risk för snedvridning i flera domäner (blindning av patienter, bortfall)

b anmärkning för heterogenitet: resultatet från en större studie pekar åt en annan riktning

c anmärkning för precision: breda konfidensintervall för den sammanvägda effekten

d avdrag för precision: effekttestimatet bygger på en liten studie och har brett konfidensintervall

e avdrag för kvalitet: risk för snedvridning för ingående studier främst pga. retrospektiv datainsamling

f avdrag för heterogenitet: studierna kommer fram till olika resultat vad gäller riktning

g avdrag för överförbarhet: resultatet baseras på en studie som inkluderar patienter som genomgått axelartroskopi

h avdrag för precision: breda konfidensintervall orsakar sämre precision

i anmärkning för kvalitet: effekttestimatet baseras på en eller flera studier som har risk för snedvridning i flera domäner (blindning av patienter, bortfall)

j avdrag för heterogenitet i resultat

Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 1 OR 2 | 77617 |
| ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 2934 |
| 12 NOT 7 | 2846 |
| 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

| Search terms | Items found |
|--|---|
| Population: Osteoarthritis | |
| [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| | CDSR/55 DARE/74 6 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|----------------|
| Osteoarthritis | |
| 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |

| | |
|---|-------------|
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6,311,996 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3356 |
| 7 NOT 5 | 3327 |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Friberger Pajalic, K, Turkiewicz, A, Englund, M. Update on the risks of complications after knee arthroscopy. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018; 19(1):179.
2. Salzler, MJ, Lin, A, Miller, CD, Herold, S, Irrgang, JJ, Harner, CD. Complications after arthroscopic knee surgery. *The American journal of sports medicine*. 2014; 42(2):292-6.
3. Hagino, T, Ochiai, S, Watanabe, Y, Senga, S, Wako, M, Ando, T, et al. Complications after arthroscopic knee surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014; 134(11):1561-4.
4. Jameson, SS, Downen, D, James, P, Serrano-Pedraza, I, Reed, MR, Deehan, DJ. The burden of arthroscopy of the knee: a contemporary analysis of data from the English NHS. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2011; 93(10):1327-33.
5. Reigstad, O, Grimsgaard, C. Complications in knee arthroscopy. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2006; 14(5):473-7.
6. Sherman, OH, Fox, JM, Snyder, SJ, Del Pizzo, W, Friedman, MJ, Ferkel, RD, et al. Arthroscopy--"no-problem surgery". An analysis of complications in two thousand six hundred and forty cases. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1986; 68(2):256-65.
7. Brignardello-Petersen, R, Guyatt, GH, Buchbinder, R, Poolman, RW, Sch, elmaier, S, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2017; 7(5):e016114.
8. Kise, NJ, Risberg, MA, Stensrud, S, Ranstam, J, Engebretsen, L, Roos, EM. Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 354:i3740.
9. IntHout, J, Ioannidis, JP, Borm, GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably

- outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Medical Research Methodology*. 2014; 14(1):25.
10. Thorlund, JB, Juhl, CB, Roos, EM, Lohm, er, LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *British journal of sports medicine*. 2015; 49(19):1229-35.
 11. Gauffin, H, Tagesson, S, Meunier, A, Magnusson, H, Kvist, J. Knee arthroscopic surgery is beneficial to middle-aged patients with meniscal symptoms: a prospective, randomised, single-blinded study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(11):1808-16.
 12. Sihvonen, R, Paavola, M, Malmivaara, A, Itala, A, Joukainen, A, Nurmi, H, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *The New England journal of medicine*. 2013; 369(26):2515-24.
 13. Yim, JH, Seon, JK, Song, EK, Choi, JI, Kim, MC, Lee, KB, et al. A comparative study of meniscectomy and nonoperative treatment for degenerative horizontal tears of the medial meniscus. *The American journal of sports medicine*. 2013; 41(7):1565-70.
 14. Osteras, H, Osteras, B, Torstensen, TA. Medical exercise therapy, and not arthroscopic surgery, resulted in decreased depression and anxiety in patients with degenerative meniscus injury. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2012; 16(4):456-63.
 15. Herrlin, S, Hallander, M, Wange, P, Weidenhielm, L, Werner, S. Arthroscopic or conservative treatment of degenerative medial meniscal tears: a prospective randomised trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2007; 15(4):393-401.
 16. Katz, JN, Brophy, RH, Chaisson, CE, de Chaves, L, Cole, BJ, Dahm, DL, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *The New England journal of medicine*. 2013; 368(18):1675-84.
 17. Chang, RW, Falconer, J, Stulberg, SD, Arnold, WJ, Manheim, LM, Dyer, AR. A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(3):289-96.
 18. Kirkley, A, Birmingham, TB, Litchfield, RB, Giffin, JR, Willits, KR, Wong, CJ, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine*. 2008; 359(11):1097-107.
 19. Moseley, JB, O'Malley, K, Petersen, NJ, Menke, TJ, Brody, BA, Kuykendall, DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine*. 2002; 347(2):81-8.

Rad: A4:0

Tillstånd: Artros i knä och misstänkta degenerativa menisksador

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Jämförelsealternativ: A) Placebo; B) Träning, medicinsk och fysisk terapi

Sammanfattande bedömning

- Artroskopisk kirurgi i form av partiell meniskresektion för patienter med knäartros medför högre kostnader än medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. Kirurgi ger få eller inga öknings i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med dessa behandlingar. Artroskopisk kirurgi är därför inte kostnadseffektivt i jämförelse med medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. Underlaget bestod av tre studier och osäkerheten i resultaten är låg.
- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi jämfört med placebo.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 8). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 3 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-3]. Alla tre studierna var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de tre studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros | 1 516 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå | 52 |

| | |
|---|---|
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 3 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 3 |

Resultat

Tre studier inkluderas i underlaget; en från USA [3], en från Kanada [1] och en från Holland [2]. Alla jämför artroskopisk kirurgi i form av meniskresektion med standardbehandling utan kirurgi för en patientgrupp med knäartros. Den amerikanska studien [3] jämför dock dessutom omedelbar meniskresektion med en senare operation, om smärta finns kvar efter tre månaders standardbehandling. Standardbehandlingen tycks vara mest omfattande i den kanadensiska studien [2]. Studierna baseras på olika datamaterial; en randomiserad kontrollerad prövning [1] och två modellanalyser baserade på data från en prövning [3] eller från databasen Osteoarthritis Initiative [2].

Trots de ekonomiska utvärderingarnas olikheter visar de alla att artroskopisk kirurgi är mer kostsamt än behandling utan kirurgi. Detta gäller även på lång sikt och i ett samhällsekonomiskt perspektiv som inkluderar kostnader för minskad arbetsförmåga. Det avgörande för kostnadseffektiviteten blir därför om hälsoeffekterna för kirurgi jämfört med ingen kirurgi är tillräckligt stora. Den kanadensiska studien [1] visade att kirurgi inte gav fler QALYs (kvalitetsjusterade levnadsår). Resultatet från den studien var därför att artroskopi var dominerat av standardbehandling, vilket innebär högre kostnader och färre QALYs. Den holländska ekonomiska utvärderingen [2] visade en liten vinst i QALYs för kirurgi jämfört med standardbehandling, men kostnaden per QALY uppgick till 1,67 miljoner kronor¹. Detta är en mycket hög kostnad per QALY².

Studien av Losina och medförfattare [3] studerar tre jämförelsealternativ som ger en mycket liten skillnad i QALYs under tio år. Senarelagd meniskresektion då fysioterapi prövats i tre månader utan smärtlindring dominerar enbart fysioterapi, det vill säga har en lägre kostnad och ger färre QALYs. Den senarelagda meniskresektionen gav emellertid något färre QALYs än en omedelbar operation, så kostnaden per QALY för omedelbar operation uppgick till 660 000 kronor jämfört med senarelagd operation. Detta är en hög kostnad per QALY. Osäkerheten i dessa resultat är dock särskilt stor, eftersom skillnaderna i kostnader och QALYs mellan alternativen är mycket liten. Osäkerheten avspeglas även i känslighetsanalyserna. Om smärtlindringen blir densamma efter omedelbar och senarelagd artroskopi, blir den senarelagda operationen dominant. Den probabilistiska analysen visar att från

¹ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-04-25 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

en betalningsvilja knappt under 500 000 svenska kronor och högre, har omedelbar och senarelagd meniskresektion cirka 50 procents chans vardera

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|--|--|--|---|
| Losina, 2015 [3] USA | Kostnadseffektiviteten för artroskopisk partiell meniskresektion vid smärta jämfört med enbart fysioterapi och med senarelagd meniskresektion om smärta kvarstår efter 3 månaders fysioterapi för patienter med samtidig artros i knä | Hälso- och sjukvårdskostnader för artroskopisk kirurgi, eftervård och rehabilitering, komplikationer, inklusive total knäplastik, fysioterapi och smärtlindring | QALY Långsiktig livskvalitet skattas baserat på smärta enligt KOOS-värden Diskontering 3 % | Senarelagd meniskresektion: 37 600 USD och 6,723 QALYs Fysioterapi: 38 200 USD och 6,637 QALYs Meniskresektion: 38 300 USD och 6,732 QALYs Inkrementell kostnad per QALY jämfört med senarelagd meniskresektion: Fysioterapi: Dominerad Meniskresektion 72 200 USD Probabilistisk känslighetsanalys (med endast hälso- och sjukvårdskostnader) visar att fysioterapi var kostnadseffektivt vid en betalningsvilja lägre än 13 000 USD per QALY, medan meniskresektion var kostnadseffektivt först vid en betalningsvilja över 100 000 USD. Vid en betalningsvilja på 100 000 USD | Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall Mycket små skillnader i kostnader och QALYs mellan alternativen, så hög grad av osäkerhet i resultatet |
| | Markov modell med 3 månaders cykler. Effekter av kirurgi efter 12 månader och patientdata hämtade från METEOR-studien [4], förekomst och progression av artros hämtad från [5]. Tidshorisonten är 10 år Samhällsekonomiskt perspektiv | Produktionsbortfall p.g.a. behandlingar, inklusive fysioterapi, sjukfrånvaro och nedsatt produktivitet under arbetstid Kostnaderna presenteras i USD år 2013. Diskontering 3 % | | | |

| Författare, år Referens | Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|----------------------------|---------|--|---|--|--|---|
| Marsh 2016 [1] | Kanada | Kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi med ledstädning och meniskresektion tillsammans med optimal standardbehandling jämfört med endast optimal standardbehandling för patienter med symptomatisk radiografisk knäartros | Hälso- och sjukvårdskostnader för artroskopisk kirurgi och eftervård, fysioterapi och läkemedelsbehandling, patienters kostnader för läkemedel, fysioterapi och hjälpmedel, produktionsbortfall pga behandlingar, frånvaro från arbete samt från fritidsaktiviteter | Patientrapporterade QALYs under 24 månader. Diskontering 0 %. | var senarelagd meniskresektion kostnadseffektivt endast i 50 % av skattningarna. Artroskopi: 2 633 CAD (hälso- och sjukvård), 3 826 CAD (samhälle) och 1,64 QALYs Standardbehandling: 737 CAD (hälso- och sjukvård), 1 614 CAD (samhälle) och 1,66 QALYs | Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall |
| | | Optimal standardbehandling inkluderar patientanpassad fysisk träning, fysioterapi och läkemedel | Kostnaderna presenteras i CAD år 2014 | | Artroskopi dominerad av standardbehandling | |
| | | Effekter och patientdata hämtas från en RCT [6] med uppföljningstid 24 månader | Diskontering 0 % | | Probabilistisk känslighetsanalys visar att artroskopi har mindre än 20 % sannolikhet att vara kostnadseffektiv vid en betalningsvilja på 50 000 CAD. | |
| | | Perspektivet på analysen är hälso- och sjukvård samt samhälle | | | | |
| Rongen 2018 [2] | Holland | Kostnadseffektiviteten för artroskopisk partiell meniskresektion jämfört med standardbehandling (ingen kirurgi) för patienter med symptomatisk knäartros | Hälso- och sjukvårdskostnader för artroskopisk kirurgi och knäplastik, samt | Patientrapporterade QALYs Diskontering 1,5 % | Meniskresektion: 21 345 EUR och 8,09 QALYs Ingen kirurgi: 16 284 EUR och 8,05 QALYs | Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|--|------------|---|-------------|
| | <p>Markov modell med 1 års cykler</p> <p>Effekter och patientdata hämtas från registret Osteoarthritis Initiative (OAI), med patienter för standardbehandling utvalda genom propensity score</p> <p>Tidshorizonten är 9 år</p> <p>Perspektivet för analysen är samhällsekonomiskt</p> | <p>knäartros-relaterade kostnader. Produktionsbortfall för frånvaro från arbete</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2015</p> <p>Diskontering 4 %</p> | | <p>Inkrementell kostnad per QALY för meniskresektion jämfört med ingen kirurgi: 150 754 EUR</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att meniskresektion har 20 % sannolikhet att vara kostnads-effektiv vid en betalningsvilja på 50 000 EUR.</p> | |

att vara kostnadseffektivt. Det finns alltså en tydlig osäkerhet över vilket av de tre alternativen som är kostnadseffektivt. Slutsatserna för detta underlag baseras därför på de andra två studierna.

Diskussion

De hälsoekonomiska utvärderingarna i detta underlag visar alla att artroskopisk kirurgi i form av meniskresektion medför högre kostnader än standardbehandlingen medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. För att kirurgin ska kunna vara kostnadseffektiv krävs då att effekterna av operationerna, i form av smärtlindring och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), är tillräckligt stora för att balansera de högre kostnaderna. Två av de tre studierna visar att effekterna inte är så stora [1,2]. Detta är även tydligt i det medicinska vetenskapliga underlaget för denna TÅ-rad; effekterna i form av minskad smärta, förbättrad funktion och ökad livskvalitet är små eller mycket små för operation jämfört med icke-operation.

Slutsatser

- Artroskopisk kirurgi i form av partiell meniskresektion för patienter med knäartros medför högre kostnader än medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. Kirurgi ger få eller inga öknings i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med dessa behandlingar. Artroskopisk kirurgi är därför inte kostnadseffektivt i jämförelse med medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. Underlaget bestod av tre studier och osäkerheten i resultaten är låg.
- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi jämfört med placebo.

Referenser

1. Marsh JD, Birmingham TB, Giffin JR, Isaranuwatthai W, Hoch JS, Feagan BG, et al. Cost-effectiveness analysis of arthroscopic surgery compared with non-operative management for osteoarthritis of the knee. *BMJ Open* 2016;6:e009949.
2. Rongen JJ, Govers TM, Buma P, Rovers MM, Hannink G. Arthroscopic meniscectomy for degenerative meniscal tears reduces knee pain but is not cost-effective in a routine health care setting: a multi-center longitudinal observational study using data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:184-194.
3. Losina E, Dervan EE, Paltiel AD, Dong Y, Wright RJ, Spindler KP, et al. Defining the Value of Future Research to Identify the Preferred Treatment of Meniscal Tear in the Presence of Knee Osteoarthritis. *PLoS One* 2015;10:e0130256.
4. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med* 2013;368:1675-84.
5. Jordan J, Helmick C, Renner J, Luta G, Dragomir A, Woodard J, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee

osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2007;34:172-80.

6. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2008;359:1097-107.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthrititis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 17. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|--|
| | | DARE/293 Cen- tral/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Cen- tral/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Cen- tral/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Cen- tral/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Cen- tral/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:**Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |

| Health economics | | |
|-------------------------|--|-------------|
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

³Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
 Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteearth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteearth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. 6 or 7 | 78953 |

| | | |
|--|--|--------|
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|------|
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: A4:1

Tillstånd: Misstänkt degenerativt tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI) med eller utan artros i höft¹

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är ett symtomgivande stadium av långsamt fortskridande ledförändringar av bland annat broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Smärta och nedsatt funktion är vanliga, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och förbättra funktionen. Tidig artros syns nödvändigtvis inte på vanliga röntgenbilder. Inklämningssyndrom i höften (femoroacetabulär impingement, FAI), innebär att det är trångt mellan höftledsgropen och lårbenshalsen, vilket kan ge skador på brosket och orsaka artros och smärta. Det finns tre typer av FAI, CAM (involverar lårbenshalsen), Pincer (involverar höftledsgropen) och blandad (involverar både lårbenshalsen och höftledsgropen).

Kirurgisk behandling syftar till att till exempel försöka återskapa en normal form på höft och lårben samt laga skadade mjukdelar i höftleden. Operationen syftar till att minska smärtan.

Vilken effekt har åtgärden?

- Det saknas studier som bedömer effekten av artroskopisk kirurgi på funktion, smärta och livskvalitet vid artros i höft (mycket låg tillförlitlighet).

Vid FAI i höft ger artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi:

- möjligen en obetydlig förbättring av livskvalitet (MD = 3,51 poäng (95 % KI 0,06 till 6,97) efter 8 till 12 månader (låg tillförlitlighet). Mätt med iHOT-33, som sträcker sig från 0–100 poäng, minsta kliniskt relevanta skillnad är 6,1 poäng.
- möjligen en liten förbättring av funktion (MD = 8,93 poäng (95 % KI 4,85 till 13) efter 8 till 12 månader (låg tillförlitlighet). Mätt med HOS ADL som sträcker sig från 0–100 poäng, minsta kliniskt relevanta skillnad är 6–8 poäng.
- det går inte att bedöma effekten av artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi på smärta vid FAI i höft efter 8 till 12 månader (mycket låg tillförlitlighet).

¹ Originalbenämning vid bearbetning ”Artros i höft och andra misstänkta degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI)”.

Kommentar om klinisk relevans

Förbättringen i livskvalitet efter artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi är inte kliniskt relevant när man lägger ihop data för 8 och 12 månader. Det är möjligt att 8 månader är för kort tid för att utvärdera kirurgi då tiden mellan randomisering och behandling kan vara lång. En sammanvägning endast av resultaten efter 12 månader visar en kliniskt relevant skillnad, men innebär också att färre studier ingår i underlaget. Det går alltså inte att utesluta att artroskopisk kirurgi har en kliniskt relevant effekt på livskvalitet efter längre tid. Effekten på funktion är kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Biverkningar finns rapporterade i alla tre inkluderade studier [1-3]. Andelen som upplevt biverkningar skiljer sig dock mycket mellan studierna, Griffin och medarbetare rapporterade att 73 procent i kirurgigruppen och 60 procent i gruppen som fick fysioterapi uppgav någon form av biverkningar. Palmer och medarbetare uppgav att tre procent i kirurgigruppen drabbades av biverkningar. Andelen i fysioterapigruppen angavs inte. Biverkningarna innefattade ömma muskler, smärta eller stelhet i höften, ytlig infektion, och oplanerade sjukhusbesök. Ömma muskler var vanligare i gruppen som fick fysioterapi, övriga biverkningar var vanligare hos de som fick kirurgi. Ett fåtal allvarliga biverkningar rapporterades i kirurgigrupperna; höftfraktur, heterotop benbildning, nervskada och infektion i höftleden.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra studier, varav en är en systematisk översikt och tre är randomiserade kontrollerade studier. Inga studier som undersöker effekten av artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi för artros identifierades. Slut-satserna för FAI baseras på 602 personer för livskvalitet (iHOT-33), 262 personer för funktion (HOS ADL) och 180 personer för smärta.

Wall och medarbetare publicerade 2014 en systematisk översikt av kirurgi för FAI [4]. Dock identifierades inga studier.

Studien av Mansell och medarbetare undersökte effekten av artroskopisk höftkirurgi jämfört med fysioterapi hos militärpersonal med FAI [2]. Fysioterapin bestod av ett personligt träningsprogram utifrån de nedsättningar personen visade. Träningsprogrammet kunde bestå av övningar som ökade rörligheten i höftleden, fysisk träning och stretchning. Träningen utfördes under överinseende av fysioterapeuten två gånger i veckan vid tolv tillfällen, därefter fick patienten ett träningsprogram att utföra hemma.

Griffin och medarbetare jämförde artroskopisk höftkirurgi med ett rehabiliteringsprogram utformat speciellt för patienter med FAI, så kallat personal hip

therapy (PHT) [1]. PHT består av flera komponenter; utvärdering av smärta, funktion och rörlighet, patientutbildning, ett träningsprogram som även utförs i hemmet, och smärtlindring. Träningsprogrammet anpassas efter patientens behov. Både kirurgernas och fysioterapeuternas journalanteckningar granskades av en panel av experter, för att säkerställa att behandlingarna skett enligt protokoll.

Palmer och medarbetare jämförde artroskopisk höftkirurgi med ett program för fysioterapi och ”activity modification”, utformat specifikt för den här studien [3]. Programmet anpassades utifrån den enskilda patientens behov och fokus ligger på att förbättra ”core”-stabilitet och ”movement control” genom muskelstärkning.

Studierna av Griffin och medarbetare och Mansell och medarbetare hade data från 6 och 12 månader. Studien av Palmer och medarbetare rapporterade endast data från 8 månader. Generellt gäller att det tar längre tid från randomisering till kirurgi än från randomisering till påbörjande av fysioterapi. Därför har vi valt 12 månader för våra primära utfall. Vi lade dock till data från Palmer och medarbetares studie (8 månader) för att öka det tillgängliga underlaget.

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. Det pågår en randomiserad kontrollerad studie i Australien där samma intervention och kontroll används som i studien av Griffin och medarbetare [5]. Man planerar att rekrytera 140 patienter. Det pågår även en randomiserad kontrollerad studie som jämför artroskopisk kirurgi med shamkirurgi [6].

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. Det saknas information om effekten av artroskopisk kirurgi vid höftartros.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som utfördes januari 2018 samt februari och maj 2019.

| Beskrivning | Antal SÖ | Antal RCT |
|---|----------|-----------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO. | 4 011 | 468 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå. | 58 | 25 |
| SÖ/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget. | 1 | 3 |

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk översikt

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Utfallsmått | Livskvalitet | Funktion | Smärta | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|---|--|---|--------------|----------|--------|----------------------------------|------------------------------------|
| Wall et al, 2014, [4] | SR | Participants with FAI Exclusion: Trials with more than 10% participants with OA. | I: All types of hip surgery (open, mini-open, arthroscopic, assisted mini-open or arthroscopic approaches and osteoplasty, osteochondroplasty from the femoral headneck junction or rim of the acetabulum or osteotomy of the femur or acetabulum) C: Placebo or no treatment or non- | Pain Proportion of participants with 30% reduction in pain or greater. Proportion with 50% reduction in pain or greater, or if unavailable proportion below 30/100 mm on the visual analogue scale (VAS), or if unavailable mean change or mean absolute pain score on a VAS or numerical rating scale, or if pain is not reported on its own | | | | Low | No relevant trials were identified |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Utfallsmått | Livskvalitet | Funktion | Smärta | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar | |
|--------------------------|---|--|--|--|--|--|--------|--|-----------|--|
| | | | operative treatment. | but as a hip-specific multidomain outcome assessment, an attempt will be made to obtain the breakdown of the score in order to extract the data on pain. Quality of life Short Form -36 (SF-36), SF-12, EuroQol-5D (EQ-5D), iHOT-33. Hip function iHOT-12; Non-Arthritic Hip Score (NAHS); Hip Outcome Score (HOS); Modified Harris Hip Score (MHHS); Vail Hip Score; Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC). | | | | | | |
| Mansell et al, 2018, [2] | Single-center, parallel-design randomised controlled trial. | 80 military personnel who met clinical criteria for FAIS and were also surgical candidates. Almost 60% were male. Age was between 20 and 52 with a mean of 30.1. Patients with a probable diagnosis | I: Hip arthroscopic surgery (n=40). C: Physical therapy (n=40). | Primary outcome Hip Outcome Score (HOS) at 2 years. The HOS has 2 subscales (sport and activities of daily living (ADL)) 1–100, higher = better MCID ADL: 6–8 points MCID sport: 8–9 points. | Follow-up 6 months Mean difference between groups. iHOT-33 MD: 6.3 (95% CI –5.7 to 18.4). Follow-up 1 year Mean difference between groups. iHOT-33 | Follow-up 6 months Mean difference between groups. HOS ADL subscale MD: 0.1 (95% CI –8.0 to 8.2). HOS sport subscale MD: 7.9 (95% CI –4.3 to 20.2). Follow-up 1 year | | RoB2: Some concerns: Blinding Patient-reported outcomes High rate of crossover from physiotherapy to surgery. | | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Utfallsmått | Livskvalitet | Funktion | Smärta | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|--|--|--|---|---|--------|---|-----------|
| | | of hip OA were excluded. | | <p>Secondary outcomes iHOT-33 (hip-related QoL) 1–100, higher = better MCID 6.1 [7].</p> <p>Perception of improvement on the Global Rating of Change (GRC) higher = better MCID + 3 points.</p> | <p>MD: 5.2 (95% CI –7.8 to 17.7).</p> <p>Follow-up 2 years Mean difference between groups.</p> <p>iHOT-33 MD: 6.3 (95% CI –6.1 to 18.7).</p> | <p>Mean difference between groups.</p> <p>HOS ADL subscale MD: 4.9 (95% CI –3.7 to 13.4).</p> <p>HOS sport subscale MD: 0.6 (95% CI –12.1 to 14.7).</p> <p>Follow-up 2 years Mean difference between groups. HOS ADL subscale MD: 3.8 (95% CI –6.0 to 13.6).</p> <p>HOS sport subscale MD: 1.8 (95% CI –11.2 to 14.7).</p> | | | |
| Griffin et al, 2018, [1] | Pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial. | <p>348 participants with hip pain, radiographic features of cam or pincer morphology and the treating surgeon believed that they were likely to benefit from hip arthroscopy.</p> <p>Mean age (SD): I: 35.4 (9.7) C: 35.2 (9.4).</p> <p>Women: I: 42% C: 36%</p> | <p>I: Hip arthroscopy (n=177).</p> <p>C: Personalised hip therapy (n=171).</p> | <p>Primary iHOT-33 (hip-related QoL) at 12 months 1–100 (0–100?), higher = better MCID 6.1 points [7].</p> <p>Secondary EQ-5D-5-L (health-related QoL), higher=better</p> <p>SF-12</p> | <p>Follow-up 6 months Adjusted mean difference between groups.</p> <p>iHOT33 MD: –0.7 (95% CI –5.2 to 3.7) p=0.743.</p> <p>EQ-5D-5L (utility) MD: –0.042 (95% CI –0.088 to 0.005).</p> <p>EQ-5D VAS MD: –2.1 (95% CI –5.7 to 1.4).</p> | | | <p>RoB2: Some concerns: Blinding Patient-reported outcomes.</p> | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Utfallsmått | Livskvalitet | Funktion | Smärta | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | <p>Mean duration of hip symptoms (SD) in months I: 37 (36.6) C: 40 (40.8)</p> <p>Patients with a probable diagnosis of hip OA were excluded.</p> | | | <p>SF-12 PCS MD: -0.7 (95% CI -2.1 to 0.7)</p> <p>SF-12 MCS MD: -0.1 (95% CI -1.5 to 1.3)</p> <p>Follow-up 12 months Adjusted mean difference between groups.</p> <p>iHOT33 MD: 6.8 (95% CI 1.7 to 12.0)</p> <p>EQ-5D-5L (utility) MD: 0.020 (95% CI -0.027 to 0.067)</p> <p>EQ-5D VAS MD: 2.6 (95% CI -1.2 to 6.4)</p> <p>SF-12 PCS MD: 1.1 (95% CI -0.2 to 2.5)</p> <p>SF-12 MCS MD: 0.4 (95% CI -1.2 to 2.0)</p> | | | | |
| Palmer et al, 2018, [3] | Two group parallel, assessor blinded, pragmatic randomised controlled trial. | <p>222 participants with symptomatic FAI confirmed clinically and with imaging.</p> <p>Mean age (SD) 36-2 (9.7).</p> | <p>I: Arthroscopic surgery (n=110).</p> <p>C: Physiotherapy and activity modification (n=112).</p> | <p>Primary HOS ADL at 8 months 1-100, higher = better MCID ADL: 6-8 points.</p> | <p>Follow-up 8 months Adjusted mean difference between groups.</p> <p>iHOT-33 MD: 2.0 (95% CI 1.3 to 2.8).</p> | <p>Follow-up 8 months Adjusted mean difference between groups.</p> <p>HOS ADL subscale MD: 10.0 (95% CI 6.4 to 13.6).</p> | <p>Follow-up 8 months Adjusted mean difference between groups.</p> <p>HAGOS Pain MD: 12.7 (95% CI 8.1 to 17.2).</p> | RoB2: Some concerns: Blinding Patient-reported outcomes. | HAGOS is translated and validated in Swedish [8]. |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Utfallsmått | Livskvalitet | Funktion | Smärta | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|--|---|---|---|--|--|----------------------------------|-----------|
| | | <p>Age range 18–60.</p> <p>66 % were female.</p> <p>Patients with established osteoarthritis (Kellgren-Lawrence grade ≥ 2) or hip dysplasia (centre-edge angle < 20 degrees on anteroposterior pelvis radiograph) were excluded.</p> | | <p>Secondary</p> <p>HOS sport subscale, higher = better.</p> <p>Non-arthritic hip score (NAHS), higher = better.</p> <p>Copenhagen hip and groin outcome score (HAGOS), higher = better.</p> <p>Oxford hip score (OHS), higher = better.</p> <p>International hip outcome tool (iHOT-33), higher = better.</p> <p>EQ-5D-3L, higher = better.</p> <p>PainDETECT, lower = better.</p> <p>Hospital anxiety and depression score (HADS), lower = better.</p> | <p>EQ-5D-3L index MD: 0.1 (95% CI 0.0 to 0.1).</p> <p>EQ-5D-3L VAS MD: 0.7 (95% CI 0.3 to 1.2).</p> <p>HAGOS Quality of life MD: 13.2 (95% CI 7.5 to 19.0).</p> | <p>HOS sport subscale MD: 11.7 (95% CI 5.8 to 17.6).</p> <p>HAGOS ADL MD: 11.6 (95% CI 6.7 to 16.6).</p> <p>HAGOS Sport MD: 13.1 (95% CI 7.0 to 19.1).</p> <p>HAGOS Participation in physical activities MD: 14.6 (95% CI 7.2 to 22.0).</p> <p>UCLA MD: 0.6 (95% CI 0.1 to 1.0).</p> | <p>Pain Detect score MD: -2.1 (95% CI -4 to -0.2).</p> | | |

CI=confidence interval; MD=mean difference; n=number; OA=osteoarthritis.

Summering av effekt och evidensstyrka för inklämningssyndrom i höften.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka (bedömt av SBU) | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| Livskvalitet iHOT-33 0-100, högre = bättre 8-12 månader | 602 (3) [1-3] | | 3,51 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (0,06 till 6,97 poäng högre) | | Obetydlig förbättring av livskvalitet ⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ² Precision (-1) ³ | |
| Funktion HOS ADL 0-100, högre = bättre 8-12 månader | 262 (2) [2,3] | | 8,91 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (4,85 till 13,0 poäng högre) | | Liten förbättring av funktion ⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-1) ² | |
| Smärta HAGOS Pain 0-100, högre = bättre 8 månader | 180 (1) [3] | | 12,7 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (8,1 till 17,2 poäng högre) | | ⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ⁴ | |

² Blindning av deltagare inte möjligt samt patientrapporterade utfallsmått

³ Få deltagare och få studier vilket innebär att studieresultaten kan bli väsentligt annorlunda när nya studier tillkommer

⁴ Få deltagare i endast en studie, vilket innebär att studieresultaten kan bli väsentligt annorlunda när nya studier tillkommer.

Litteratursökning

Systematiska översikter

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| ostearth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| | CDSR/55 |
| | DARE/746 |
| | Central/ 12460 |
| | CRM/57 |
| | HTA/161 |
| | EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Osteoarthritis | |
| 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 65,932 |
| (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease'):kw,ti | 80,276 |
| 1 OR 2 | 100,671 |
| (femoroacetabular NEXT/1 impingement*) | 3,371 |
| 3 OR 4 | 102,738 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 385,83 1 |
| Limits | |
| ((animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6,311,996 |
| [review]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 3,308 |
| 9 NOT 7 | 3,280 |
| 10 AND 8 | 1,040 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

2018-2019=215

PubMed via NLM 13 May 2019
Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|----------------------------|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |

| | |
|--|-----------|
| "Osteoarthritis"[Mesh:NoExp] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 58,365 |
| (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arth*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term]) | 57,359 |
| 1 OR 2 | 85,052 |
| ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 15,072 |
| 3 OR 4 | 90,665 |
| femoroacetabular impingement*[Title/Abstract] OR femoroacetabular impingement*[Other Term] | 2,136 |
| 3 OR 5 OR 6 | 91,717 |
| Study types: Systematic review, meta-analysis | |
| systematic[sb]5 | |
| ((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti]) NOT MEDLINE [sb]) OR systematic review[pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR (meta-anal*[tiab] OR metaanal*[tiab]) | 237,598 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR | 5,803,036 |

⁵ Search Strategy Used to Create the Systematic Reviews Subset on Pub-Med 2017 to 2018 – used before updating date: 02 February 2018

ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR mon-keys[Title/Abstract]))

Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish

| Combined sets | |
|--|-------|
| 7 AND 9 | 2,889 |
| 12 NOT 10 | 2,815 |
| 13 AND 11 | 2,731 |
| 14 AND Publication date from 2018/01/01 to 2019/12/31, | 671 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Randomiserade kontrollerade studier

Medline via OvidSP 22 May 2019

Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1

Uppdaterad sökning av :

Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D..

Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.:

CD010796.

DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Femoroacetabular impingement | |
| exp Femoroacetabular Impingement/ | 1,316 |
| (femoroacetabular or fai or femoro-acetabular or (cam adj3 impingement)).tw. or pincer.mp. | 5,124 |
| 1 OR 2 | 5,347 |
| Intervention: Artroskopisk kirurgi | |
| exp Surgical Procedures, Operative/ or su.fs. or exp osteotomy/ or exp osteoplasty/ or Arthroscopy/ | 3,573,434 |

| | |
|--|-----------|
| (surger\$ or surgical\$ or operat\$ or osteochondroplasty or mini-open or (arthroscopic adj2 assisted) or ganz or arthroscop\$ or hueter or (trochanteric adj3 flip) or cheilectomy).tw. | 2,381,052 |
| 4 OR 5 | 4,641,553 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials ⁶ | |
| randomised controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or ran-domized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. | 2,930,092 |
| Limits: | |
| (animals not (humans and animals)).sh. | |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 2,133 |
| 9 AND 7 | 133 |
| 10 NOT 8 | 133 |
| 11 AND limit 11 to yr="2013 - 2019" | 110 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

⁶ Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomised trials. https://handbook-5-1.cochrane.org/chap_ter_6/box_6_4_c_cochrane_hsss_2008_sensmax_ovid.htm

Cochrane Library via Wiley May 22, 2019

Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1

Uppdaterad sökning av :

Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D.. Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD010796.

DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

| Search terms | Items found |
|---|-------------------------------|
| Population: Femoroacetabular impiniement | |
| [mh "femoracetabular impingement"] | 48 |
| (imping* OR "femoroacetabular impingement") :ti,ab,kw | 1,012 |
| 1 OR 2 | 1,012 |
| Intervention: Artroskopisk kirurgi | |
| [mh "general surgery "] | 333 |
| surg*:ti,ab,kw | 221,543 |
| 4 OR 5 | 221,543 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 418 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Dec 2019, in Cochrane Reviews and Trials =342 | CDSR/ 5 Central/ 337 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy :ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

Embase via Elsevier 22 May 2019

Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1

Uppdaterad sökning av :

Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D.. Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD010796.

DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Femoroacetabular impingement | |
| 'femoroacetabular impingement'/exp | 2,974 |
| (femoroacetabular OR fai OR 'femoro-acetabular' OR pincer OR (cam NEAR/3 impingement)):ab,kw,ti | 5,915 |
| 1 OR 2 | 6,355 |
| Intervention: Artroskopisk kirurgi | |
| 'surgical technique'/exp OR 'osteotomy'/exp OR 'hip surgery'/exp OR 'bone remodeling'/exp OR 'osteochondroplasty'/exp OR 'oste-ochondroplasty'/exp OR 'orthopedic surgery'/exp OR 'arthrosco-py'/exp OR 'hip arthroscopy'/exp | 1,937,793 |
| (surger* OR surgical* OR operat* OR osteochondroplasty OR mini-open OR (arthroscopic NEAR/2 assisted) OR ganz OR ar-throscop* OR hueter OR (trochanteric NEAR/3 flip) OR cheilec-tomy):ab,kw,ti | 3,236,693 |
| 4 OR 5 | 4,233,395 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials | |
| ('crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp) OR (random* OR factorial* OR crossover OR cross-over OR pla-cebo* OR (doubl* NEXT blind*) OR (singl* NEXT blind*) OR assign* OR allocate* OR volunteer*):ab,kw,ti | 2,180,824 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 3,072 |
| 8 AND 7 | 288 |
| 9 AND 2013-2019 | 221 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, Achana F, Donovan JL, Griffin J, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:2225-2235.
2. Mansell NS, Rhon DI, Meyer J, Slevin JM, Marchant BG. Arthroscopic Surgery or Physical Therapy for Patients With Femoroacetabular Impingement Syndrome: A Randomized Controlled Trial With 2-Year Follow-up. *American Journal of Sports Medicine* 2018;46:1306-1314.
3. Palmer AJR, Ayyar Gupta V, Fernquest S, Rombach I, Dutton SJ, Mansour R, et al. Arthroscopic hip surgery compared with physiotherapy and activity modification for the treatment of symptomatic femoroacetabular impingement: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2019;364:1185.
4. Wall PD, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D. Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014:CD010796.
5. Murphy NJ, Eyles J, Bennell KL, Bohensky M, Burns A, Callaghan FM, et al. Protocol for a multi-centre randomised controlled trial comparing arthroscopic hip surgery to physiotherapy-led care for femoroacetabular impingement (FAI): the Australian FASHIoN trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2017;18:406.
6. Risberg MA, Ageberg E, Nilstad A, Lund B, Nordsletten L, Loken S, et al. Arthroscopic Surgical Procedures Versus Sham Surgery for Patients With Femoroacetabular Impingement and/or Labral Tears: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (HIPARTI) and a Prospective Cohort Study (HARP). *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2018;48:325-335.
7. Mohtadi NG, Griffin DR, Pedersen ME, Chan D, Safran MR, Parsons N, et al. The Development and validation of a self-administered quality-of-life outcome measure for young, active patients with symptomatic hip disease: the International Hip Outcome Tool (iHOT-33). *Arthroscopy* 2012;28:595-605; quiz 606-10.e1.
8. Thomee R, Jonasson P, Thorborg K, Sansone M, Ahlden M, Thomee C, et al. Cross-cultural adaptation to Swedish and validation of the Copenhagen Hip and Groin Outcome Score (HAGOS) for pain, symptoms and physical function in patients with hip and groin disability due to femoroacetabular impingement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:835-42.

Rad: A4:1

Tillstånd: Artros i höft och andra misstänkta degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI)

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Jämförelsealternativ: A) Placebo; B) Träning, medicinsk och fysisk terapi

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft eller andra degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI).

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur en artikel inklusionskriterierna (PICO) [1]. Denna studie var inte av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att kunna inkluderas i underlaget. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan belysa kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft och andra misstänkta degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI).

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros | 1 516 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå | 52 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 1 |

Slutsatser

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft eller andra degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI).

Referenser

1. Mather RC, 3rd, Nho SJ, Federer A, Demiralp B, Nguyen J, Saavoss A, et al. Effects of Arthroscopy for Femoroacetabular Impingement Syndrome on Quality of Life and Economic Outcomes. *Am J Sports Med* 2018;46:1205-1213.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |

| Combined sets | | |
|----------------------|----|---|
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies
 DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
 EED = Economic Evaluations
 HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018
Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR | 52471 |

| | | |
|--|--|--------|
| | degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money" [Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |

| Combined sets | | |
|---------------|----------------------------|------|
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: A4:2

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Broskcellstransplantation

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Knäartros är en ledsjukdom karakteriserad av långsamt fortskridande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta och nedsatt funktion, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt.

Broskcellstransplantation är ett sätt att tillföra celler för att bilda nytt brosk.

Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier för att bedöma om broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä påverkar broskstrukturen.

Det saknas studier för att bedöma om broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä påverkar smärtan.

Det saknas studier för att bedöma om broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä påverkar funktionen.

Det saknas studier för att bedöma om broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä påverkar livskvaliteten.

Det saknas studier för att bedöma om broskcellstransplantation hos patienter med artros orsakar biverkningar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter vid broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår inga studier. Den främsta orsaken till att primärstudierna exkluderades efter läsning i fulltext var att det inte gick att avgöra hur stor andel av studiepopulationen som hade artros.

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. Enligt ClinTrials.gov finns ett stort antal prövningar med olika metoder, studiedesign och stadier.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning, som genomfördes den 25:e januari 2018 och den 30:e Januari 2019.

| Beskrivning | Antal (systematiska översikter) | Antal (primärstudier) |
|---|---------------------------------|-----------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 011 | 2 364 |
| Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå | 10 | 33 |
| Systematiska översikter/randomiserade kontrollerade studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget | 0 | 0 |

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | HSS | WOMAC | Effektmått C – | Effektmått D – | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|------------|---|-----|-------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------|
| | | | | | | | | | No studies were identified |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|---------------|---------------------|-----------|
| | | | | | | | |

Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis | |
| "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] | 54041 |
| (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthrit*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 51277 |
| 1 OR 2 | 77617 |
| ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 12773 |
| 3 OR 4 | 82501 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 351086 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5562447 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 2934 |
| 12 NOT 7 | 2846 |
| 13 AND 8 | 2689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoarthritis | |
| [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"] | 4676 |
| ostearth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 13923 |
| 4 OR 5 | 13923 |
| Combined sets | |
| | CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|---------------|
| Osteoarthritis | |
| 'ostearthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp | 103615 |
| (ostearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti | <u>70,785</u> |
| 1 OR 2 | 110475 |
| Systematic review | |

| | |
|--|------------------|
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | <u>294,239</u> |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | <u>6,311,996</u> |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3356 |
| 7 NOT 5 | 3327 |
| 8 AND 6 | 3164 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 30 January, 2019

Title: Knee Osteoarthritis: Autologous chondrocyte transplantation (Broskcellstransplantation)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoarthritis Knee | |
| "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 17,132 |
| ("Osteoarthritis"[Mesh] OR osteoarthritis[Title/Abstract] OR osteoarthritis* [Title/Abstract] OR osteoarthros* [Title/Abstract] OR degenerative arthritides[Title/Abstract] OR degenerative arthritis[Title/Abstract]) AND ("Knee"[Mesh] OR "Knee Joint"[Mesh] OR knee* [Title/Abstract] OR gonarthros* [Title/Abstract]) | 32,082 |
| ("Joint Diseases"[Mesh] OR joint diseas* [Title]) AND ("Knee"[Mesh] OR knee [Title/Abstract] OR knees [Title/Abstract]) AND (osteocondral [Title/Abstract] OR chondral [Title/Abstract] OR cartilage [Title/Abstract]) | 6,559 |
| "Knee Joint"[Mesh] OR "Knee Injuries"[Mesh] | 70,612 |
| 1 OR 2 OR 3 | 35,071 |
| 4 OR 5 | 91,022 |
| Population: Cartilage Diseases | |
| ("Cartilage Diseases"[Mesh] OR cartilage disease* [Title/Abstract] OR cartilage defect* [Title/Abstract] OR cartilage lesion* [Title/Abstract] OR cartilage repair* [Title/Abstract] OR osteochondral defect* [Title/Abstract] OR osteochondral lesion* [Title/Abstract] OR chondral lesion* [Title/Abstract] OR chondral defect* [Title/Abstract]) AND (knee [Title/Abstract] OR knees [Title/Abstract]) | 4,894 |
| 6 OR 7 | 92,217 |
| Intervention: autologous chondrocyte transplantation | |
| "Transplantation, Autologous"[Mesh] | 47,985 |
| autologous chondrocyte implant* [Title/Abstract] OR autologous chondrocyte transplant* [Title/Abstract] OR osteochondral autologous transplantat* [Title/Abstract] | 1,341 |
| 9 OR 10 | 48,733 |
| Combined sets | |
| 8 AND 11 | 2,411 |
| Limits | |

Filters activated: Publication date from 1990/01/01 to 2019/12/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.

| Combined sets | |
|---------------|-------|
| 12 AND 13 | 2,048 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier 30 January 2019

Title: rad A4:2 Knee Osteoarthritis: Autologous chondrocyte transplantation (Broskcellstransplantation)

| Search terms | Items found |
|--|--------------|
| Population: Osteoarthritis Knee | |
| 'knee osteoarthritis'/exp | 29,097 |
| ((osteoarthritis:ti,ab,kw OR osteoarthritis*:ti,ab,kw OR osteoarthros*:ti,ab,kw) OR 'degenerative arthritis':ti,ab,kw OR 'degenerative arthritides':ti,ab,kw) AND (knee:ti,ab,kw OR knees:ti,ab,kw) OR gonarthrosis:ti,ab,kw | 39,396 |
| ('arthropathy'/exp OR 'joint diseases':ti,ab,kw) AND ('knee'/exp OR knee:ti,ab,kw OR knees:ti,ab,kw) | 89,642 |
| 1 OR 2 OR 3 | 93,253 |
| Population: Cartilage Diseases | |
| 'chondropathy'/exp OR ((cartilage NEXT/1 (disease* OR defect* OR lesion OR repair*):ti,ab,kw) OR ((osteochondral NEXT/1 (disease* OR defect* OR lesion OR repair*):ti,ab,kw) OR ((chondral NEXT/1 (disease* OR defect* OR lesion OR repair*):ti,ab,kw) | 74,211 |
| 'knee'/exp OR (knee OR knees):ti,ab,kw | 185,128 |
| 5 AND 6 | 12,694 |
| 'knee'/exp OR 'knee injury'/exp | 90,005 |
| 4 OR 7 OR 8 | 137,089 |
| Intervention: Autologous chondrocyte transplantation | |
| 'autotransplantation'/exp OR (autologous NEXT/1 chondrocyte NEXT/1 implant*):ti,ab,kw OR (autologous NEXT/1 chondrocyte NEXT/1 transplant*):ti,ab,kw OR (osteochondral NEXT/1 autologous NEXT/1 transplantat*):ti,ab,kw | 31,587 |
| Combined sets | |
| 9 AND 10 | 1,748 |
| 11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim) AND ([dan-ish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2019]/py | 1,404 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 30 January 2019

**Title: Knee Osteoarthritis: Autologous chondrocyte transplantation
(Broskcellstransplantation)**

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Knee Osteoarthritis | |
| [mh "osteoarthritis, knee"] | 3,299 |
| ((mh osteoarthritis] OR (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "osteo ar- thritis" OR "osteo arthrosis" OR "degenerative arthritis" OR "degenerative ar- thritides"):ti,ab) AND ((mh "Knee Joint") OR (knee*:ti,ab OR gonarthros*):ti,ab) | 7,383 |
| ((mh "joint diseases"] OR (joint NEXT diseas*):ti,ab) AND ((mh knee] OR (knee OR knees):ti,ab) AND (osteocondral OR chondral OR cartilage):ti,ab | 449 |
| 1 OR 2 OR 3 | 7,510 |
| [mh "knee joint"] OR [mh "knee injuries"] | 3,713 |
| 4 OR 5 | 10,003 |
| Population: Cartilage Diseases | |
| ((mh "cartilage diseases"] OR (cartilage NEXT (disease* OR defect* OR lesion* OR repair*)) OR (osteocondral NEXT (disease* OR defect* OR lesion* OR repair*)) OR (chondral NEXT (disease* OR defect* OR lesion* OR repair*)):ti,ab) AND (knee OR knees):ti,ab | 361 |
| 6 OR 7 | 10,115 |
| Intervention: autologous chondrocyte transplantation | |
| [mh "transplantation, autologous"] | 1,482 |
| "autologous chondrocyte implantation" OR "autologous chondrocyte transplantation" OR "osteocondral autologous transplantation" | 116 |
| 9 OR 10 | 1,561 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 189 |
| 5 | CDSR/4 PROTO/1 Trials/184 CRM/0 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Referenser

Rad: A4:3

Tillstånd: Artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion där grundbehandling inte givet tillräckligt resultat

Åtgärd: Proteskirurgi

Jämförelsealternativ: Annan behandling

Sammanfattande bedömning

- Proteskirurgi i form av total knäplastik (TKA) är kanske inte kostnadseffektivt i jämförelse med proximal tibiaosteotomi (high tibial osteotomy, HTO) för patienter med knäledsartros där HTO är ett möjligt behandlingsalternativ. Kostnaden per QALY för TKA jämfört med HTO är mycket hög, medan sannolikheten är likvärdig att TKA, HTO eller UKA (enkammarplastik) är det mest kostnadseffektiva alternativet. Även känslighetsanalyser visar att osäkerheten i resultaten är hög. Underlaget består av två studier.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi i form av total knäplastik (TKA) jämfört med andra behandlingar, men en systematisk litteraturoversikt rapporterar att TKA är kostnadseffektivt jämfört med ingen kirurgi för patienter med knäartros i sent stadium.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturnomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 7). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 8 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-8]. Två av studierna var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget [1,4]. Se Tabell 2 för en beskrivning av de två studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros | 1 516 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå | 52 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 8 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 2 |

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier som jämför total knäplastik (TKA) med enkammarplastik (UKA) och proximal tibiaosteotomi (HTO) baserat på varsin hälsoekonomiska modell. Studien från USA [1] utgår från patienter i åldern 50–60 år med medial knäartros med vinkelfelställning där det anges att ”grundbehandling” inte gett önskad effekt. Studien från Storbritannien [4] använder åldersbaserade skillnader i reoperationsrisker för att jämföra de tre metoderna för fyra åldersgrupper mellan 40 och 70 års med medial knäartros.

Den amerikanska studien [1] skattar att TKA har en kostnad per QALY jämfört med HTO på drygt 2 miljoner svenska kronor¹. Detta är en mycket hög kostnad per QALY². Resultatet påverkas emellertid mycket av risken för en reoperation med TKA. Om den årliga risken för en TKA-operation efter en HTO-operation ökar till 2,9 procent (istället för grundanalysens 2,32 %) blir TKA kostnadseffektivt vid en betalningsvilja på strax under 500 000 kronor.

Även den brittiska studien [4] visar att resultaten är mycket känsliga för antaganden i modellskattningarna. I denna studie är det istället skillnader i kostnader och framför allt livskvalitet mellan operationsmetoderna som avgör vilken metod som är kostnadseffektiv. Grundanalysen visar att HTO har en något större sannolikhet att vara kostnadseffektiv för den yngsta åldersgruppen, 40 år, medan UKA är något mer sannolikt kostnadseffektiv för de äldsta, 70 år. För TKA är sannolikheten att vara det kostnadseffektiva alternativet mellan 33 och 35 procent för alla åldersgrupper vid en betalningsvilja per QALY som överstiger 250 000 svenska kronor. Grundanalysen antog att en lyckad operation ger samma livskvalitet (0,8) oavsett operationsmetod.

¹ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, d.v.s. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-04-30 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

Om någon metod istället antas ge en något högre livskvalitet blev den metoden alltid den som har högst sannolikhet att vara den kostnadseffektiva.

UTGÅTT

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|--|--|---|--|
| Konopka 2015 [1] USA | <p>Kostnadseffektiviteten av total knäplastik (TKA) jämfört med proximal tibia osteotomi (HTO) och enkammarplastik (UKA) hos patienter 50–60 år med medial knäartros med vinkelfelställning (varus) där "grundbehandling" inte lyckats</p> <p>Markov modell med 1 års cykler</p> <p>Risken för reoperation med TKA efter HTO och UKA baserades på en litteratursökning: inom 1 år 3,36 % (HTO) och 2,63 % (UKA), följande år 2,32 % (HTO, UKA)</p> <p>Tidshorizonten är livslång</p> <p>Perspektivet för analysen är USA:s hälso- och sjukvård (Medicare)</p> | <p>Hälso- och sjukvårdskostnader för operationerna, inklusive rehabilitering, komplikationer och reoperationer</p> <p>Kostnaderna uttrycks i USD år 2012</p> <p>Diskontering 3 %</p> | <p>QALYs</p> <p>Baseras på utfall av operationer och reoperationer</p> <p>Diskontering 3 %</p> | <p>Kostnader: HTO 20 436 USD UKA 24 637 USD TKA 24 761 USD</p> <p>QALYs: HTO 14,62 UKA 14,63 TKA 14,64</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY jämfört med HTO: UKA 420 100 USD TKA 216 250 USD</p> <p>Risken för reoperation med TKA har stor betydelse för resultaten; vid en betalningsvilja på USD 50 000 blir TKA kostnadseffektivt om risken för HTO ökar till 2,9 % per år.</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att vid en betalningsvilja på 50 000 USD är HTO kostnadseffektivt med</p> | <p>Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall</p> |

| Författare, år Referens | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|-------------------------------------|--|---|---|--|---|
| Smith 2017 [4] Storbritannien | Kostnadseffektiviteten av total knäplastik (TKA) jämfört med proximal tibia osteotomi (HTO) och enkammarplastik (UKA) hos patienter i fyra åldersgrupper (40, 50, 60, 70 år) med medial knäartros | Hälso- och sjukvårdskostnader för operationerna och reoperationer Kostnaderna uttrycks i GBP år 2013 | QALYs Baseras på utfall av operationer och reoperationer. Ingen skillnad mellan operationsmetoderna. Ingen skillnad mellan åldersgrupper | 57 % sannolikhet, och minskar till 43 % vid en betalningsvilja på 100 000 USD. Mycket små skillnader i kostnader och QALYs för metoderna. Resultaten är mycket känsliga för kostnader för operationer och livskvalitet vid en lyckad operation. Sannolikheten att metoden ska vara kostnadseffektiv är likartad för de tre metoderna i de flesta åldersgrupper. För gruppen 40 år är sannolikheten att HTO är kostnadseffektivt något högre, och för gruppen 70 år är sannolikheten för UKA något högre. Sannolikheten att TKA är kostnadseffektivt vid en betalningsvilja över 20 000 GBP är 33–35 % i de fyra åldersgrupperna. | Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall Den 10-åriga risken för reoperation minskar med patienternas ålder för TKA (från 9 % för åldersgruppen 40 år till 4 % för gruppen 70 år) och för UKA (från 24 % till 9,6 %), men ökar för HTO (från 20 % för gruppen 40 år till 35 % för åldersgruppen 70 år). |
| | Markov modell med 1 års cykler Åldersspecifika risker för reoperation med TKA efter HTO och UKA baserades på en litteratursökning Tidshorizonten är 10 år Perspektivet för analysen är NICE hälso- och sjukvård | Diskontering 3,5 % | Diskontering 3,5 % | | |

Diskussion

I de två hälsoekonomiska studier som ingår i detta underlag är den etablerade operationsmetoden total knäplastik (TKA) inte kostnadseffektiv i jämförelse med proximal tibia osteotomi (HTO) för artrospatienter lämpliga för behandling med HTO (det vill säga enkammarledsjukdom med typisk vinkelfelställning (varus)). Studiernas resultat är emellertid mycket osäkra, och antaganden i skattningsmodellerna påverkar resultaten i mycket hög grad.

Båda studierna har ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, vilket innebär att kostnader för patienter och övriga samhället inte är inkluderade i de ekonomiska utvärderingarna. Hade dessa kostnader tagits med i analysen skulle kostnaderna per QALY sannolikt ha minskat, eftersom artros i knä troligen påverkar individens arbetsförmåga och därför samhällets kostnader för produktionsbortfall. Ännu viktigare för de ekonomiska utvärderingarnas resultat är sjukfrånvaro för läkning efter operationer eller frånvaro på grund av komplikationer efter operation och reoperationer. Om det finns skillnader mellan operationsmetoderna i tid för läkning eller risk för komplikationer och reoperationer kan detta påverka skillnaderna i kostnader mellan metoderna avsevärt, till förmån för den metod som medför lägst sjukfrånvaro på kort och lång sikt. En av studierna [1] hävdar att en fördel med HTO är att den mer omfattande operationen TKA kan undvikas eller fördröjas. Om TKA-operationerna endast fördröjs något i tid skulle resultatet av en ekonomisk utvärdering med ett samhällsekonomiskt perspektiv, som alltså inkluderar kostnader för sjukfrånvaro, kunna bli att TKA är kostnadseffektivt jämfört med HTO. Å andra sidan är TKA hos unga personer ofta oönskat ur ett kliniskt perspektiv. Risken för utslitning av proteskomponenterna och behov av reoperationer eller revisioner ökar över tid, vilket kan leda till ytterligare komplikationer. Därmed kan HTO vara en behandling som förordnas ur ett kliniskt perspektiv hos yngre patienter med enkammarledsjukdom (och vinkelfelställning) där HTO kan vara ett lämpligt behandlingsalternativ.

I underlaget återfinns ingen studie som jämför TKA med ingen operation. En systematisk litteraturöversikt som inkluderar ekonomiska utvärderingar som publicerats tidigare redovisar dock att TKA är kostnadseffektivt i jämförelse med ingen kirurgisk operation för patienter med artros i sent stadium i alla åldrar [9].

Slutsatser

- Proteskirurgi i form av total knäplastik (TKA) är kanske inte kostnadseffektivt i jämförelse med proximal tibiaosteotomi (high tibial osteotomy, HTO) för patienter med knäledsartros där HTO är ett möjligt behandlingsalternativ. Kostnaden per QALY för TKA jämfört med HTO är mycket hög, medan sannolikheten är likvärdig att TKA, HTO eller UKA (enkammarplastik) är det mest kostnadseffektiva alternativet. Även känslighetsanalyser visar att osäkerheten i resultaten är hög. Underlaget består av två studier.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi i form av total knäplastik (TKA) jämfört med andra behandlingar, men en systematisk litteraturöversikt rapporterar att

TKA är kostnadseffektivt jämfört med ingen kirurgi för patienter med knäartros i sent stadium.

Referenser

1. Konopka JF, Gomoll AH, Thornhill TS, Katz JN, Losina E. The cost-effectiveness of surgical treatment of medial unicompartmental knee osteoarthritis in younger patients: a computer model-based evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:807-17.
2. Li CS, Bhandari M. Cost-effectiveness of unicompartmental knee arthroplasty, high tibial osteotomy, and KineSpring(R) Knee Implant System for unicompartmental osteoarthritis of the knee. *J Long Term Eff Med Implants* 2013;23:189-98.
3. Mather RC, 3rd, Hug KT, Orlando LA, Watters TS, Koenig L, Nunley RM, et al. Economic evaluation of access to musculoskeletal care: the case of waiting for total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:22.
4. Smith WB, 2nd, Steinberg J, Scholtes S, McNamara IR. Medial compartment knee osteoarthritis: age-stratified cost-effectiveness of total knee arthroplasty, unicompartmental knee arthroplasty, and high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:924-933.
5. Stan G, Orban H, Orban C. Cost Effectiveness Analysis of Knee Osteoarthritis Treatment. *Chirurgia (Bucur)* 2015;110:368-74.
6. van der Woude JA, Nair SC, Custers RJ, van Laar JM, Kuchuck NO, Lafeber FP, et al. Knee Joint Distraction Compared to Total Knee Arthroplasty for Treatment of End Stage Osteoarthritis: Simulating Long-Term Outcomes and Cost-Effectiveness. *PLoS One* 2016;11:e0155524.
7. Doss A. Could a disruptive out patient healthcare delivery model reduce escalating in-hospital healthcare costs in knee osteoarthritis. *BMJ Innovations* 2016;2:65-69.
8. Kim JM, Han JR, Shetty AA, Kim SJ, Choi NY, Park JS. Comparison between total knee arthroplasty and MCIC (autologous bone marrow mesenchymal-cell-induced-chondrogenesis) for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2014;11:405-413.
9. Kamaruzaman H, Kinghorn P, Oppong R. Cost-effectiveness of surgical interventions for the management of osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:183.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthrititis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 17. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|--|
| | | DARE/293 Cen- tral/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Cen- tral/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Cen- tral/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Cen- tral/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Cen- tral/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:**Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |

| Health economics | | |
|-------------------------|--|-------------|
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

³Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteearth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteearth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. 6 or 7 | 78953 |

| | | |
|--|--|--------|
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and | 79912 |

| | | |
|-------------------------|---|-------------|
| | fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | (("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |

| | | |
|-----|----------------------------|------|
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: A4:4

Tillstånd: Måttlig till svår artros i höft, kliniskt och radiologiskt verifierad, samt att andra åtgärder inte har gett tillräcklig effekt

Åtgärd: Proteskirurgi

Jämförelsealternativ: Annan behandling

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med måttlig till svår artros i höft jämfört med annan behandling.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur ingen artikel inklusionskriterierna (PICO).

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros | 1 516 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå | 52 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 0 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 0 |

Slutsatser

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med måttlig till svår artros i höft jämfört med annan behandling.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |

| | | |
|----------------------|-------------|---|
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteearth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or | 123313 |

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| | osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR ar- | 52471 |

| | | |
|--|--|--------|
| | thritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechtere*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechtere*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|---------|
| | fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |

| Combined sets | |
|---------------|----------------------------|
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 |
| | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 |
| | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 |
| | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 |
| | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 |
| | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 |
| | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
<https://www.nice.org.uk/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

UTGATE

Rad: A4:5

Tillstånd: Artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion

Åtgärd: Proteskirurgi

Jämförelsealternativ: Annan behandling

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion jämfört med annan behandling.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur ingen artikel inklusionskriterierna (PICO). Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan belysa kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion jämfört med annan behandling.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros | 1 516 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå | 52 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 0 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 0 |

Slutsatser

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten i proteskirurgi för patienter med artros i knä med nedsatt funktion eller risk för försämrad funktion jämfört med annan behandling.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechtere* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous | 17346 |

densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw

| | | |
|----------------------|-------------|---|
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | | Items found |
|--|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | | |
| 1. | 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. | ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deformat*):kw,ti | 198939 |
| 3. | 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 4. | 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. | (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti | 72645 |
| 6. | 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. | (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. | 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechtere* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. | 10 OR 11 | 22490 |

| Population: Osteoporosis | | |
|---------------------------------|--|-------------|
| 13. | 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

34.

23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28**74**

35.

29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34**2289**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract]) | 13638 |

OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]

| | | |
|--|---|--------|
| 5. | 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 6. | "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. | (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |

Population: Osteoporosis

| | | |
|-------------------------|---|-------------|
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | (("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |

| Limits | |
|----------------------|---|
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish |
| 33. | 2008 - 2018 |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) |
| Combined sets | |
| 35. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> 1921 |
| 36. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> 1511 |
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|---------------------|-------------|
| DARE via CRD (York) | |

| | | |
|----------------------|---|-----------|
| 1. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | | |
| 2. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | | |
| 3. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. | 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: A4:6

Tillstånd: Artros i höft

Åtgärd: Proteskirurgi

Jämförelsealternativ: Annan behandling

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med artros i höft jämfört med annan behandling.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldata-baser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur ingen artikel inklusionskriterierna (PICO). Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan belysa kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med artros i höft jämfört med annan behandling.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros | 1 516 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå | 52 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 0 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 0 |

Slutsatser

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för proteskirurgi för patienter med artros i höft jämfört med annan behandling.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |

| Combined sets | | |
|----------------------|----|---|
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR | 52471 |

| | | |
|--|--|--------|
| | degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics" [Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis" [Mesh] OR "Economics, Dental" [Mesh] OR "Economics, Hospital" [Mesh] OR "Economics, Medical" [Mesh] OR "Economics, Nursing" [Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical" [Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money" [Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |

| Combined sets | | |
|---------------|----------------------------|------|
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

UTGATE

Rad: O1:0

Tillstånd: Misstanke om hög frakturrisik¹

Åtgärd: Beräkning av risk för benskörhetsfrakturer enligt FRAX²

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) är ett internetbaserat prognostiskt verktyg som kan användas för att uppskatta tioårsrisken för höftfraktur och major osteoporotic fracture (vilket inkluderar frakturer på höft, underarm, humerus och kotor) hos personer mellan 40 och 90 år, utifrån elva kliniska riskfaktorer/uppgifter.

FRAX används idag såväl nationellt som internationellt som ett stöd för att identifiera och selektera patienter för vidare utredning och behandling. Metoden är lättillgänglig, lätt att använda och resultatet är lättförståeligt i form av en absolut risk för fraktur de följande tio åren [1]. FRAX är landspecifik, det vill säga den baseras på frakturrisik i kohortstudier och statistik över dödlighet för varje enskilt land. Exempelvis är den svenska varianten av FRAX baserad på en svensk kohortstudie [2] samt statistik från Sverige. FRAX kan användas med eller utan bentäthetsvärden från en densitometri. FRAX baseras på en algoritm som inte publicerats, och lämpar sig inte för att diagnostisera låg benmassa eller frakturer [1].

Vilken effekt har åtgärden?

Den vetenskapliga tillförlitligheten för åtgärdens effekt har inte GRADE-bedömts.

Kommentar om klinisk relevans och litteratur: FRAX har av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bedömts ha en måttlig förmåga att uppskatta framtida frakturrisiker [3]. FRAX ingår idag regelmässigt i svensk hälso- och sjukvård som ett av flera verktyg för att identifiera patienter som behöver vidare utredning och behandling av osteoporos. I vissa fall är behandlingsindikationen tydlig utan FRAX och i andra finns en riskfaktorsprofil som inte optimalt identifieras med hjälp av FRAX. Vissa viktiga riskfaktorer som ingår i FRAX är dikotoma. FRAX analysen skulle sannolikt vara mer träffsäker om den korrigerade för vissa kvantifierbara riskfaktorer såsom multipla frakturer, den större riskökningen efter vissa frakturtyper samt höga glukokortikoiddoser [4]. En del riskfaktorer beaktas inte alls, som fallrisk, vertebral bentäthet eller vissa sjukdomar med ökad frakturrisik. Den risk som räknas ut med FRAX kan dock i efterhand justeras för till exempel låg bentäthet i ländryggen samt hög glukokortikoiddos [4].

¹ Originalbenämning vid bearbetning ”Misstanke om osteoporos eller hög frakturrisik”.

² Originalbenämning vid bearbetning ”Uppskattning av risk för osteoporosfrakturer samt höftfrakturer enligt FRAX”.

Som prognostiskt verktyg är FRAX enligt NICE bättre på att förutsäga risk för höftfraktur än major osteoporotic fracture. FRAX är bättre som prognostiskt verktyg om den används i kombination med bentäthetsmätning [3].

En systematisk översikt av Marques et al 2015 identifierade FRAX som det prognostiska verktyg som är validerat i flest externa och oberoende studier [5].

SBU har identifierat en systematisk översikt som undersöker hur diagnostiska tillförlitlig FRAX är för att bedöma den tioåriga risken för Major Osteoporotic Fractures och höftfrakturer [6]. Den tillämpar USA:s behandlingsgränser och exkluderar valideringskohorterna. I översikten ingår sju longitudinella kohortstudier från USA, Polen, Frankrike, Kanada och Nya Zeeland. SBU har inte kvalitetsbedömt dessa riktlinjer och studier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes som genomfördes februari 2018 (samt handsökning september 2018)

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 173 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 5 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 |

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Fracture Risk Assessment Tool. Beräkningsverktyg för Sverige. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=se>. 2018.
2. Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, Jonsson, B, Dawson, A, Dere, W. Risk of hip fracture derived from relative risks: An analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporosis International*. 2000; 11(2):120-7.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture 2012:
4. Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, McCloskey, EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis International*. 2011; 22(3):809-16.
5. Marques, A, Ferreira, RJO, Santos, E, Loza, E, Carmona, L, Da Silva, JAP. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(11):1958-67.
6. Jiang, X, Gruner, M, Trémollières, F, Pluskiewicz, W, Sornay-Rendu, E, Adamczyk, P, et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017; 99:20-5.

Rad: O1:1

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning¹

Åtgärd: Bentäthetsmätning med central DXA
(Dual energy X-ray Absorption)

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Enligt världshälsoorganisationen WHO har en person osteoporos då bentätheten är mer än 2,5 standardavvikelse under medelvärdet för unga vuxna kvinnor av kaukasiskt ursprung och mätt med DXA av höft, ländrygg eller radius [2]. Definitionen kan endast användas för postmenopausala kvinnor och män över 50 års ålder. Bentäthetsmätningar görs för att uppskatta skelettets mineralmängd och täthet, eftersom det finns ett samband mellan bentäthet och skelettets hållfasthet [1]. Flera tekniker är tillgängliga för att mäta bentätheten i olika delar av skelettet. Den mest använda kallas DXA (dual energy x-ray absorption) och baseras på röntgenabsorptiometri. Den vanligaste och mest väldokumenterade metoden heter central DXA och är när mätningen utförs i ländryggen och höften. Central DXA är referensmetod för diagnos av osteoporos och monitorering av förändringar i bentäthet. DXA av lårbenshalsen, det vill säga en delkomponent av höften, kan även ingå i Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)-algoritmen vid uppskattning av absolut frakturrisik.

Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier som beräknar sensitivitet och specificitet vid mätning med central DXA för att förutsäga risk för fraktur.

Det saknas studier som undersöker om man genom att mäta bentätheten med central DXA påverkar byte, insättning eller utsättning av benspecifik läkemedelsbehandling hos personer med förhöjd frakturrisik.

Kommentar om klinisk relevans: Mätning av bentäthet med central DXA är en viktig komponent för att utreda misstänkt osteoporos, uppskatta frakturrisik, ta ställning till behandling och följa upp en individ med osteoporos. Enligt de amerikanska (FDA) och Europeiska (EMA) läkemedelsmyndigheterna ska central DXA ingå i kliniska läkemedelsprövningar inför marknadsgodkännande och har använts i samtliga stora läkemedelsstudier [3,4].

Nationella och internationella riktlinjer som styr beslut om osteoporosbehandling vid förhöjd frakturrisik är till stor del baserade på resultaten från läkemedelsstudier där bentäthet mätt med central DXA utgjort inklusionskriterium [2,5,6]. Bentäthet mätt med central DXA är därför ett av de viktigaste kriterierna inför kliniska beslut om insättning av benspecifika läkemedel.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning med stöd av riskkalkylator".

I de fall behandlingsindikationen styrs av FRAX, så ingår DXA av lårbenshalsen som en viktig komponent i riskberäkningsalgoritmen. Central DXA kan också vara en viktig delkomponent vid kliniska beslut om behandlingsduration, men det saknas studier där man styrt behandlingsduration eller bestämt tidpunkt för utsättning av benspecifik behandling baserat på DXA. Kliniskt kan bentäthetsmätning med central DXA också användas vid beslut om byte av benspecifik behandling, till exempel vid otillräcklig effekt av ett läkemedel. Dock saknas studier där man testat utfallet av en sådan strategi.

Studier av intresse: Samband mellan bentäthet och skelettets hållfasthet finns dokumenterad i en översikt med metaanalyser [1]. Denna översikt inkluderar tolv olika studiekohorter med totalt 38 973 personer från Amerika, Europa, Australien och Asien. Könsfördelningen var 29 082 kvinnor och 9 891 män. Uppföljningstiden var upp till 16,3 år, totalt 168 366 personår. Individuella data från var och en av studierna användes i metaanalysen, som utvärderade och påvisade ett samband mellan bentäthet och risk för framtida fraktur (fraktur i allmänhet, osteoporosfraktur och höftfraktur). Bäst prediktiv förmåga erhöles då man uppskattade risken för höftfraktur med DXA av lårbenshalsen. Riktlinjerna och översikterna under kommentar om klinisk relevans har inte kvalitetsbedömts av SBU.

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga studier ingår i granskningen.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes som genomfördes februari 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4173 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 2 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Testprestanda | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|---|---------------|---------------|---------------------|-----------------|
| | | | | | Ej GRADE bedömt |

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
 [MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
 [MAJR] = MeSH Major Topic
 [TIAB] = Title or abstract
 [TI] = Title
 [AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018
Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|-----------------|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 |
| | DARE/762 |
| | Central/ |
| | 16034 |
| | CRM/33 |
| | HTA/246 |
| | EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Johnell, O, Kanis, JA, Oden, A, Johansson, H, De Laet, C, Delmas, P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005; 20(7):1185-94.
2. ISCD. <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> initial definition från WHO 1993. 2015.
3. Sanderson, J, Martyn-St James, M, Stevens, J, Goka, E, Wong, R, Campbell, F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016; 89:52-8.
4. Yang, XC, Deng, ZH, Wen, T, Luo, W, Xiao, WF, Zhao, RB, et al. Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016; 40(3-4):781-95.
5. Cosman, F, de Beur, SJ, LeBoff, MS, Lewiecki, EM, Tanner, B, Randall, S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014; 25(10):2359-81.
6. NICE. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture 2012:

Rad: O1:2

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Bentäthetsmätning med central DXA
inklusive VFA (Vertebral Fracture Assessment)

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Den framtida frakturrisiken ökar hos en patient som har kotkompressioner [1, 2]. Kotkompressioner är dock kraftigt underdiagnostiserade och man uppskattar att endast cirka var tredje patient med kotfraktur diagnostiseras [3].

Vertebral fracture assessment (VFA) innebär att man i samband med bentäthetsmätning med central dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) även tar en sidobild av ryggraden och sedan visuellt (gradering enligt Genant) eller med hjälp av mätapparatusens mjukvara (digitaliserad morfometri) bedömer om det förekommer kotkompressioner. Diagnosen kotkompression medför i de allra flesta fall att patienten behandlas med läkemedel eftersom läkemedelsbehandling minskar risken för nya kotkompressioner och frakturer. Därmed skulle diagnostik med VFA kunna leda till bättre och mer anpassad behandling. Kotkroppar klassas enligt Genant och vid morfometrisk metod som normala (0) eller med en grad av milda (1), måttliga (2) eller uttalade (3) kotkompressioner.

VFA är snabb och ger betydligt lägre stråldos än konventionell röntgen. I jämförelse med konventionell röntgen har VFA dock en något sämre upplösning och kan inte tillförlitligt utvärdera kotor i övre brösttryggen. Majoriteten av kotfrakturer uppträder dock i delar av ryggen som kan bedömas med VFA.

Vilken effekt har åtgärden?

Diagnostisk tillförlitlighet.

Vid förhöjd frakturrisik kan VFA jämfört med konventionell röntgen

- möjligen påvisa att en patient har kotfraktur av mild eller mer uttalad grad (Genant grad ≥ 1) med en sensitivitet på 85 procent (95 % KI: 74 till 92 %) och en specificitet på 93 procent (95 % KI, 87 till 97 %) (låg tillförlitlighet)
- troligen påvisa att en patient har måttlig eller uttalad kotfraktur (Genant grad ≥ 2) med en sensitivitet på 84 procent (95 % KI, 72 till 92 %) och en specificitet på 90 procent (95 % KI, 84 till 94 %) (måttlig tillförlitlighet).

Kommentar om klinisk relevans: International Society of Clinical Densitometry, ISCD [4] rekommenderar att VFA bedöms med Genants semikvantitativa metod, där undersökaren visuellt bedömer kotorna. Förmågan att identifiera kotfrakturer med VFA är beroende av såväl apparatur som bedömarens kompetens [5].

Detta gäller också för konventionell röntgen, medan datortomografi och MR har bättre träffsäkerhet. Milda frakturer är generellt sett svårare att upptäcka än måttliga eller svåra oavsett metod som används, och missas ofta. Just kottor ovanför thorakalkota Th7 är svårbedömda med VFA, men tillförlitlig bedömning kan som regel ske mellan Th7 och ländkotan L4, där den absoluta majoriteten av osteoporotiska kotfrakturer uppstår. Det är ofta just i övre bröstkottor, som man i studierna ”missat” kotfrakturer i jämförelse med konventionell röntgen. I många fall utförs efter VFA en riktad röntgen av ryggen för att verifiera eller utesluta tveksamma frakturer eller visualisera andra oklara förändringar. Upplösning och återgivning i moderna DXA-maskiner har förbättrats över åren och i princip alla de drygt 100 mätare av central DXA som används i Sverige idag är av nyare modell med hög upplösning och möjlighet till VFA [6]. VFA används i varierande utsträckning av de kliniker som utför DXA-mätningar i Sverige idag, och användningen ökar [6].

Studierna som nämns under kommentar om klinisk relevans har inte kvalitetsbedömts av SBU.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

I litteratursökningen identifierade vi 4 173 referenser för systematiska översikter. Två av de systematiska översikterna bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna (Lee 2016 samt Malgo 2017) och lästes i fulltext av två oberoende granskare [7, 8]. Efter en granskning med ROBIS-mallen bedömdes det nödvändigt att verifiera sökstrategin samt uppdatera litteratursökningen i de två översikterna [7, 8]. Denna nya litteratursökning identifierade 409 referenser för både systematiska översikter och primärstudier och bekräftade att författarna för de systematiska översikterna identifierat rätt studier. Ytterligare en nytillkommen primärstudie identifierades vid SBU:s gallring [9]. Denna har inte tagits med då huvudsyftet med studien var att undersöka påverkan av VFA-mätning från vänster, höger eller båda sidor samt att den ändå inte skulle påverka på slutresultatet [9].

De två systematiska översikterna har ett stort antal överlappande primärstudier (cirka 75 %). Skillnaden mellan översikterna beror främst på något olika inklusionskriterier för populationen samt enstaka nytillkomna publikationer i Malgo 2017 [10]. I den systematiska översikten av Lee och medarbetare analyserade författarna inte resultaten efter frakturernas svårighetsgrad och sammanställde inte resultatet över sensitivitet och specificitet för de inkluderade studierna [7]. SBU har därför enbart inkluderat översikten av Malgo i sin sammanställning.

I den systematiska översikten av Malgo inkluderades 16 studier med totalt 3 238 individer (81 % var kvinnor och 19 % var män). Av de 16 studierna utvärderade 12 apparatur från Hologic och 5 studier utvärderade GE Lunar. I en studie kombineras båda apparaterna. Populationerna i studierna undersöktes med frågeställningen osteoporos, men var mycket olika avseende demografi, inklusive ålder (23–96 år) och frakturprevalens (6,9–100 %). De inkluderade studierna har publicerats över ett stort tidsspann, från år 2000 till 2016, och över tid har apparatur förbättrats och metod för att bedöma frakturerna förändrats från automatiserad morfometri till semikvantitativ visuell.

- Inga pågående studier har identifierats i databaser som clinicaltrials.gov.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. Det saknas information om benspecifik läkemedelsbehandling

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes feb 2018 (endast systematiska översikter). En radsökning utfördes i jan 2019 för att identifiera både systematiska översikter och primärstudier.

| Beskrivning | Antal (systematiska översikter) | Antal (systematiska översikter och primärstudier) |
|---|---------------------------------|---|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 173 | 409 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 2 | 3 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 | 0 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år [ref] | Studie-design | Population | Index- och referenstest | Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) per ryggkota, (random effects model) | Testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI) per person (random effects model) | Risk för snedvridning (bias) | Kommentar |
|----------------------|-------------------------------------|---|--|--|---|--|-----------|
| Malgo, 2017 [8] | Systematic review and meta-analysis | Patients with high risk of fractures 16 studies including a total of 3 238 individuals (81% female and 19% male) | Index test: VFA Reference test: Conventional spinal radiography | <u>Genant</u> <u>Grade ≥ 1:</u> Sensitivity 82% (95% CI: 75 to 87%) Specificity 99% (95% CI 98 to 100%) <u>Genant</u> <u>Grade ≥ 2:</u> | <u>Genant</u> <u>Grade ≥ 1:</u> Sensitivity 85% (95% CI: 74 to 92%) Specificity 93% (95% CI 87 to 97%) <u>Genant</u> <u>Grade ≥ 2:</u> | The systematic review was assessed by SBU as having a moderate risk of bias (ROBIS). The authors assessed that 7 studies had low risk of bias and 9 had intermediate risk of bias mainly due to | |

| Författare, år [ref] | Studie-design | Population | Index- och referenstest | Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) per ryggkota, (random effects model) | Testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI) per person (random effects model) | Risk för snedvridning (bias) | Kommentar |
|----------------------|---------------|---|-------------------------|--|--|---------------------------------------|-----------|
| | | The studies were published from 2000 to 2016 Mean age: 67,5±10,1 years (50–92,8 years) | | Sensitivity 80% (95% CI: 68 to 89%) Specificity 98% (95% CI 93 to 99%) | Sensitivity 84% (95% CI: 72 to 92 %) Specificity 90% (95% CI 84 to 94%) | not consecutively including patients. | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) (random effects model) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|---|--|----------------------------------|--|--|
| Sensitivitet och specificitet <u>Genant Grade ≥1</u> | En systematisk översikt Ca 3 000 deltagare uppskattat från tabell (15 studier) [8] | Per person Sensitivitet: 85 % (95 % KI: 74 till 92 %) Specificitet: 93 % (95 % KI 87 till 97 %) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | Risk för snedvridning (-) ^{1,2} Precision (-) ³ Överförbarhet (-) ⁴ | Det exakta deltagarantalet varierar för analysen per person och per ryggkota och är svårt att uppskatta. |
| Sensitivitet och specificitet <u>Genant Grade ≥2</u> | En systematisk översikt Ca 2 000 deltagare uppskattat från tabell (11 studier) [8] | Per person Sensitivitet: 84 % (95 % KI: 72 till 92 %) Specificitet: 90 % (95 % KI 84 till 94 %) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ | Risk för snedvridning (-) ¹ Precision (-) ³ Överförbarhet (-) ⁴ | Det exakta deltagarantalet varierar för analysen per person och per ryggkota och är svårt att uppskatta. |

| Effektmaß | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) (random effects model) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------|---|--|---------------|---------------------|-----------|
| | | | | | |

¹ Författarna för den systematiska översikten bedömde att 9 av 16 studier hade medelhög risk för snedvridning och att 7 av 16 studier hade låg risk för snedvridning (avdrag 0,5).

² Enligt författarna hade 2 av de större studierna inte separat analyserat data för studier med en Genant Grade större än eller lika med 1 vilket kan ha påverkat utfallet för detta utfall (avdrag 0,5).

³ Konventionell röntgen utgör inte det bästa referenstestet varvid det sanna resultatet kan vara annorlunda (avdrag 0,5).

⁴ Äldre apparatur bedöms ha sämre prestanda och enligt svenska förhållanden finns mestadels nyare apparatur tillgänglig eller kommer att inom snar framtid att bytas ut (avdrag 0,5).

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|-----------------|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 |
| | DARE/762 |
| | Central/ |
| | 16034 |
| | CRM/33 |
| | HTA/246 |
| | EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PubMed via NLM 17 January 2019

Title: bentäthetsmätning med central DXA inklusive VFA (rad O1:2)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Intervention: bentäthetsmätning med central DXA | |
| "Absorptiometry, Photon/methods"[MeSH] OR "Absorptiometry, Photon"[MAJR] | 5939 |
| dual energy X-ray absorptiometry[tw] OR Dual X-ray Absorptiometry[tw] OR DXA[tw] OR DEXA[tw] | 20846 |
| <i>1 OR 2</i> | 23552 |
| Intervention: Vertebral Fracture Assessment | |
| Vertebral Fracture Assessment[tw] OR VFA[tw] | 3615 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 180 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier 22 January 2019

Title: bent athetsm tning med central DXA inklusive VFA (rad O1:2)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med f rh jd frakturrisik | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 125,764 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 132,773 |
| 1 OR 2 | 169,164 |
| Intervention: bent athetsm tning med central DXA | |
| 'dual energy X ray absorptiometry'/de | 33,417 |
| ('dual energy x-ray absorptiometry' OR 'dual x-ray absorptiometry' OR dxa OR dexa):ti,ab | 42,246 |
| 4 OR 5 | 50,799 |
| Intervention: Vertebral Fracture Assessment | |
| ('vertebral fracture assessment' OR vfa):ti,ab | 4,527 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 7 | 324 |
| 5 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [em-base]/lim | 313 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|------------------------|
| Intervention: bentäthetsmätning med central DXA | |
| ("dual energy X-ray absorptiometry" OR "Dual X-ray Absorptiometry" OR DXA OR DEXA):ti,ab,kw | 5100 |
| Intervention: Vertebral Fracture Assessment | |
| ("Vertebral Fracture Assessment" OR VFA):ti,ab,kw | 127 |
| Combined sets | |
| 1 AND 2 | Central/ 14 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Black, DM, Arden, NK, Palermo, L, Pearson, J, Cummings, SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999; 14(5):821-8.
2. Melton, ILJ, Atkinson, EJ, Cooper, C, O'Fallon, WM, Riggs, BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis International*. 1999; 10(3):214-21.
3. Cooper, C, Atkinson, EJ, O'Fallon, WM, Melton, ILJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992; 7(2):221-7.
4. ISCD. <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> (Downloaded 2019-03-29). 2019.
5. Buehring, B, Krueger, D, Checovich, M, Gemar, D, Vallarta-Ast, N, Genant, HK, et al. Vertebral fracture assessment: Impact of instrument and reader. *Osteoporosis International*. 2010; 21(3):487-94.
6. SBU, GMomvmit. Information från GE Medical och Tromp medical, vilka tillhandahåller de två DXA-märken som används i Sverige idag. 2019.
7. Lee, JH, Lee, YK, Oh, SH, Ahn, J, Lee, YE, Pyo, JH, et al. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. *Osteoporosis International*. 2016; 27(5):1691-9.
8. Malgo, F, Hamdy, NAT, Ticheler, CHJM, Smit, F, Kroon, HM, Rabelink, TJ, et al. Value and potential limitations of vertebral fracture assessment (VFA) compared to conventional spine radiography: experience from a fracture liaison service (FLS) and a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2017; 28(10):2955-65.
9. Lin, YC, Huang, TS, Wu, JS, Cheung, YC, Huang, YH, Sung, CM, et al. Are bilateral decubitus views necessary in assessing for vertebral compression fractures using DXA vertebral fracture assessment? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017; 28(8):2377-82.

Rad: O1:3

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning med stöd av riskkalkylator

Åtgärd: Bentäthetsmätning med perifer DXA

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Enligt världshälsoorganisationen WHO har en person osteoporos då bentätheten är mer än 2,5 standardavvikelse under medelvärdet för unga vuxna kvinnor av kaukasiskt ursprung [1]. Definitionen kan endast användas för postmenopausala kvinnor och män över 50 års ålder för mätställena höft, ländrygg och radius. Bentäthetsmätningar görs för att uppskatta skelettets mineralmängd och täthet, eftersom det finns ett samband mellan bentäthet och skelettets hållfasthet [2].

Vid perifer DXA (dual energy x-ray absorption) mäts bentätheten i handled och/eller hül. Fördelen med perifer mätning är att apparaturen är billigare, mindre skrymmande och att undersökningen går snabbare. Men den stora heterogeniteten bland perifera DXA-mätare begränsar möjligheten att jämföra resultat från olika varianter av dem. Perifer DXA av radius kan användas för att ställa diagnosen osteoporos om man använder en validerad ungdoms databas.

Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier som beräknar sensitivitet och specificitet vid mätning med perifer DXA för uppskattning av risk för fraktur.

Det saknas studier som undersöker om man genom att mäta bentätheten med perifer DXA påverkar byte, insättning eller utsättning av benspecifik läkemedelsbehandling hos personer med förhöjd frakturrisik.

Kommentar om klinisk relevans och litteratur: I en översikt har korrelationen mellan bentäthet och risk för fraktur utvärderats och jämförts med olika varianter av perifer DXA mot central DXA [3]. Totalt ingick 381 548 personer i utvärderingen. Kohorterna bestod till överväldigande majoritet av postmenopausala kvinnor och sammanlagt studerades endast cirka 500 män. De studier som ingick i översikten skiljer sig åt avseende studieupplägg och studielängd. Vidare utvärderades olika apparater vilket sammantaget gör att resultaten inte riktigt går att jämföra. Flertalet studier har dessutom genomförts med apparatur som inte längre är tillgänglig. Översikten redovisar relativa risker för höft, kottor, handleder och icke-kotfrakturer, och de ligger i nivå med de för central DXA.

Sammantaget indikerar studierna att perifer DXA kan prediktera fraktur i nivå med central DXA. ISCDs position är att perifer DXA tillsammans med kliniska riskfaktorer kan användas för behandlingsbeslut ffa ifall man saknar tillgång till central DXA (1).

Perifer DXA är inte användbar för att i kliniken utvärdera effekter av läkemedelsbehandling (1). Ovan nämnda studier under kommentar om klinisk relevans har inte kvalitetsgranskats av SBU.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga studier ingår i granskningen, se kommentar om klinisk relevans.

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

UTGÅTT

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes som genomfördes februari 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 1473 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 0 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Testprestanda | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|---|---------------|---------------|---------------------|-------------------|
| | | | | | Inte GRADE-bedömt |

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. ISCD. <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> initial definition från WHO 1993. 2015.
2. Johnell, O, Kanis, JA, Oden, A, Johansson, H, De Laet, C, Delmas, P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005; 20(7):1185-94.
3. Hans, DB, Shepherd, JA, Schwartz, EN, Reid, DM, Blake, GM, Fordham, JN, et al. Peripheral Dual-Energy X-ray Absorptiometry in the Management of Osteoporosis: The 2007 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008; 11(1):188-206.

UTGÅTT

Rad: O1:4

Tillstånd: Förhöjd frakturrisk enligt klinisk bedömning med stöd av riskkalkylator

Åtgärd: Bentäthetsmätning med DXR (digitaliserad handröntgen)

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Digitaliserad handröntgenanalys (Digital X-ray Radiogrammetry, DXR) innebär att man digitaliserar en vanlig slätröntgen av handen och därefter analyserar de tre mellersta mellanhandsbenen utifrån den digitaliserade bilden. Resultatet ger inte någon "sann" bentäthet utan ett förhållande mellan beninnehåll och geometri. Resultatet (DXR-BMD) anges dock liksom DXA i gram per kvadratcentimeter. Det finns ett samband mellan DXR-BMD och risken för fraktur [1-3]. Metoden är mindre tidskrävande än central DXA och kan potentiellt användas till en låg kostnad vid screening av patienter som ändå röntgar handen eller handleden vid misstanke om fraktur. Metoden har inte använts i läkemedelsstudier och därmed saknas kunskap om läkemedelseffekter hos patienter som identifierats med hjälp av DXR.

Vilken effekt har åtgärden?

Prediktion av frakturrisk (sensitivitet och specificitet) vid bentäthetsmätning med DXR (digitaliserad handröntgen) hos personer med förhöjd frakturrisk

- Inga studier har identifierats där man har beräknat sensitivitet och specificitet för prediktion av fraktur hos en grupp individer med hög risk för fraktur.

Förändring av benspecifik läkemedelsbehandling vid bentäthetsmätning med DXR (digitaliserad handröntgen) hos personer med förhöjd frakturrisk

- Inga studier har identifierats som undersöker om bentäthetsmätning med DXR vägleder till insättning, byte eller utsättning av benspecifik läkemedelsbehandling.

Kommentar om klinisk relevans och litteratur:

DXR är mindre tidskrävande och mindre kostsam än central DXA och kan potentiellt användas till en låg kostnad vid screening av patienter som röntgar handen eller handleden, till exempel vid misstanke om fraktur. Kliniska behandlingsbeslut med läkemedel begränsas av att DXR inte använts i läkemedelsstudier. Vi vet därför inte i vilken grad patienter selekterade för behandling med hjälp av DXR kan förväntas svara på behandling med antiosteoporotiska läkemedel.

Metoden har inte testats för att användas för att följa behandlingseffekt eller ta ställning till om en behandling ska återinsättas efter uppehåll med bisfosfonater. DXR har framför allt föreslagits att användas som ett stöd för att bedöma frakturrisk och selektera patienter för vidare utredning med central DXA hos patienter där man utfört röntgen av hand eller handled. Analysen kan därmed utföras lätt och till låg kostnad [3,4]. Generellt kan sägas att bentäthetsmätning, oavsett metod, är bättre för att identifiera individer med hög risk för fraktur i lägre åldersgrupper. Detta för att andra riskfaktorer än bentäthet får större betydelse för frakturrisk i högre åldrar. Bland annat utgör ålder i sig en mycket stark riskfaktor för höftfraktur. För att utvärdera en metods kliniska användbarhet är det därför viktigt att studiepopulationen verkligen utgörs av en population som liknar den där man vill använda metoden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningen identifierade 4 173 referenser för systematiska översikter och 173 referenser för primärstudier. Totalt 4 av dessa bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna och beställdes hem och lästes i fulltext av två oberoende granskare. Av studierna utgick 2 från samma studiepopulation. Ingen av studierna ansågs däremot uppfylla de uppsatta urvalskriterierna. En studie identifierades där författarna beräknat sensitivitet och specificitet för prediktion av höftfraktur hos personer över 40 år som röntgat hand eller handled av olika skäl, och där bilden kunnat användas för DXR (8 257 inkluderade individer) [3]. Efter i genomsnitt tre år och tre månader från röntgentillfället identifierades individer som haft en höftfraktur med hjälp av diagnoser i journalregister. Men med en medelålder på 60 år och utan ytterligare demografiska uppgifter kan detta inte anses vara en högriskpopulation, och därmed svarar inte studiepopulationen mot frågeställningen. Med en cut-off på T-score $-2,5$ var sensitivitet/specificitet för prediktion av höftfraktur 81 respektive 79 procent för kvinnor och 36 respektive 93 procent för män [4]. I två identifierade kohortstudier med en uppföljningstid på upp till 10 år (totalt 7 803 deltagare) var DXR:s prediktiva förmåga för framtida höftfraktur något lägre än den för central DXA av lårbenshalsen (1–3). SBU har inte bedömt risk för snedvridning i ovan nämnda studier.

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. Behandlingsstudier och studier där man följt benmassan över tid saknas.

UTGÅTT

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 2018 februari och oktober

| Beskrivning | Antal systematiska översikter | Antal primärstudier |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4173 | 177 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 0 | 4 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 0 |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektått | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Testprestanda | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------|---|---------------|---------------|---------------------|-----------------------------|
| | | | | | Inga studier identifierades |

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR over-view)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 18 October 2018
Title: Digitaliserad handröntgen O1:4

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 129858 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or fall-ing or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf. | 269950 |
| 1 OR 2 | 307087 |
| Intervention: digitaliserad handröntgen med DXR | |
| ("digital X-ray radiogrammetry" OR DXR).ti,ab,kf | 1161 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 123 |
| 5 limited to (danish or english or norwegian or swedish) | 118 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. = Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af. = All fields

Exp = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$ = Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp = text, heading word, subject area node, title

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturnrisk | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 124,115 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor*' or osteopenia*' or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 130,306 |
| 1 OR 2 | 166,442 |
| Intervention: digitaliserad handröntgen med DXR | |
| 'digital x ray radiogrammetry'/exp | 62 |
| ("digital X-ray radiogrammetry" OR DXR):ti,ab,kw | 1,463 |
| 4 OR 5 | 1,465 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 164 |
| 7 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 156 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 18 October 2018 (CENTRAL)
Title: Digitaliserad handröntgen O1:4

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8640 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 12888 |
| 1 OR 2 | 15703 |
| Intervention: digitaliserad handröntgen med DXR | |
| ("digital X-ray radiogrammetry" OR DXR):ti,ab,kw | 32 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 19 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Scopus via Elsevier 18 October 2018
Title: Digitaliserad handröntgen O1:4

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| (TITLE (osteopor* OR osteopenia*)) AND (TITLE (("digital X-ray radiogrammetry" OR dxr))) | 13 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

TITLE-ABS-KEY = Title or abstract or keywords

ALL = All fields

PRE/n = "precedes by". The first term in the search must precede the second by a specified number of terms (n).

W/n = "within". The terms in the search must be within a specified number of terms (n) in any order.

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

LIMIT-TO (SRCTYPE , "j" = Limit to source type journal

LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar" = Limit to document type article

LIMIT-TO (DOCTYPE , "re" = Limit to document type review

Referenser

1. Bach-Mortensen, P, Hyldstrup, L, Appleyard, M, Hindsø, K, Gebuhr, P, Sonne-Holm, S. Digital X-ray radiogrammetry identifies women at risk of osteoporotic fracture: Results from a prospective study. *Calcified Tissue International*. 2006; 79:1-6.
2. Bouxsein, ML, Palermo, L, Yeung, C, Black, DM. Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: A prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2002; 13:358-65.
3. Wilczek, ML, Kälvesten, J, Algulin, J, Beiki, O, Brismar, TB. Digital X-ray radiogrammetry of hand or wrist radiographs can predict hip fracture risk - A study in 5,420 women and 2,837 men. *European Radiology*. 2013; 23:1383-91.
4. Kälvesten, J, Lui, LY, Brismar, T, Cummings, S. Digital X-ray radiogrammetry in the study of osteoporotic fractures: Comparison to dual energy X-ray absorptiometry and FRAX. *Bone*. 2016; 86:30-5.

UFGATEM

Rad: O1:5

Tillstånd: Benskörhetsfraktur¹

Åtgärd: Systematisk riskvärdering, utredning och behandling (frakturkedja med en koordinator)

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Globalt och i Sverige utreds och behandlas en mycket låg andel av äldre för osteoporos efter en fragilitetsfraktur. En frakturkedja innebär ett strukturerat omhändertagande av äldre patienter efter fraktur. Den mest utvärderade arbetsmodellen för detta är Fracture Liaison Service (FLS). Den innebär ett multidisciplinärt arbetssätt, ofta i anslutning till sjukhusens akutverksamhet där personer med frakturer behandlas. Basen i FLS-teamet utgörs av en koordinator, vanligtvis en sjuksköterska, som agerar länk mellan patient och berörda specialiteter som ortopedi, geriatrik och primärvård. Koordinatorm följer upp personer som behandlats för fraktur och ser till att de enligt vissa kriterier blir kallade till en frakturrisksbedömning, genomgår en bentäthetsmätning och vid behov får frakturskyddande behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid en osteoporosfraktur leder frakturkedjor med koordinatörer till att

- troligen fler patienter får sin bentäthet mätt jämfört med vanlig vård, med en skillnad på 23 procent (95 % KI 16 % till 29 %) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen fler patienter får läkemedel eller annan behandling jämfört med vanlig vård, med en skillnad på 14 procent (95 % KI 9 % till 18 %) (måttlig tillförlitlighet)

Det går inte att bedöma om frakturkedjor med koordinatörer leder till att färre patienter får nya frakturer jämfört med vanlig vård (mycket låg tillförlitlighet). Det går inte att bedöma om frakturkedjor med koordinatörer leder till minskad dödlighet jämfört med vanlig vård (mycket låg tillförlitlighet).

Kommentar om klinisk relevans:

Globalt och i Sverige finns en betydande underdiagnostik och underbehandling av personer med hög frakturrisik och som haft en fragilitetsfraktur. Endast cirka 15 procent av kvinnor över 50 år hämtar ut läkemedel inom ett år efter en typisk osteoporosfraktur i Sverige. Att FLS-liknande åtgärder ökar antalet behandlade efter en fraktur är inte kontroversiellt och har visats i många studier.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Osteoporosfraktur"

Det är rimligt att anta att en ökad andel behandlade också minskar gruppens risk för nya frakturer. Eftersom endast några fler av patienterna behandlas i FLS-gruppen jämfört med kontrollgruppen, är det däremot mycket svårt att påvisa en behandlingseffekt i form av minskad frakturrisik.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt vars resultat baseras på 78 kontrollerade studier (16 RCT och 58 observationsstudier). Endast RCT ingår i SBU:s analyser. Vi har valt att inte inkludera observationsstudierna eftersom flertalet studier har haft historiska kontroller och därmed hög risk för snedvridning, framför allt avseende skillnader i frakturincidens och dödlighet. Detta antyds också av ett antal studieresultat med mycket hög effektstorlek avseende frakturrisikreduktion. Vad gäller effektmåten hur många som får sin bentäthet mätt respektive sätts in på behandling, så är de positiva effekterna tydliga i samtliga studier. För frakturincidens och dödlighet har nya metaanalyser utförts som endast inkluderar RCT.

Den systematiska översikten inkluderade individer som var 50 år eller äldre vid en osteoporosrelaterad fraktur. Interventionen som undersöktes var FLS-liknande systematiskt omhändertagande. Kontrollgrupperna fick inte ett systematiskt omhändertagande utan följdes upp enligt rutin på respektive enhet. Utfallet som vi studerade var antalet individer där bentäthet mättes, antal påbörjade behandlingar, antalet nya frakturer och antalet döda.

I clinicaltrials.gov databasen identifierades

Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

NCT02536898 är en randomiserad, blindad, crossoverstudie med 87 000 deltagare där författarna undersöker hur väl frakturkedjor med koordinatörer förhindrar uppkomst av fragilitetsfrakturer och minskar dödlighet jämfört med sedvanlig vård. Studien startades den 15 maj 2015 och förväntas vara klar i januari 2020. Sponsor är Oslo University Hospital och studien utförs i Norge.

NCT02635022 är en observationsstudie med 200 patienter. Det är oklart om studien är kontrollerad. Syftet med studien är att införa en frakturkedja med koordinatör i en del av Taiwan. Studien påbörjades i september 2015 och avslutades i december 2018. Sponsor är National Taiwan University Hospital.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i februari 2018. Ytterligare en handsökning genomfördes i september 2018.

| Beskrivning | Antal |
|---|----------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 +1 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 3 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Bentäthetsmätning (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna) | Insättande av läkemedel och annan behandling (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna) | Incidens av nya frakturer (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU) | Dödlighet (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU) | Risk för snedvridning (bias) | Kommentar |
|--------------------------|----------------------------|---|--|--|---|---|---|--|-----------|
| Wu, 2018 [1] | Systematic review (16 RCT) | Patients with osteoporosis-related fractures (aged 50 or over). | I: FLS (Fracture liaison service) K: Regular care | 23% (95% CI 16% to 29%, random effects model) NNT=4 | 14% (95% CI 9% to 18%, random effects model) NNT=7 | 0.71 (95% CI 0.14 to 3.65, fixed effects model) | 0.45 (95% CI 0.19 to 1.08, fixed effects model) | The systematic review was assessed by SBU as having a medium risk of bias (ROBIS). The included studies' risk of bias was assessed by the authors; 12 | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Bentäthetsmätning (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna) | Insättande av läkemedel och annan behandling (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna) | Incidens av nya frakturer (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU) | Dödlighet (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU) | Risk för snedvridning (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|------------|---|--|---|---|---|-------------------------------------|-----------|
| | | | | | | | | with low risk and 4 with high risk. | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Skillnad i % (risk difference), random-effects model (95% KI). Beräknad av författarna. | Odds kvot fixed-effects model (95% KI). Beräknad av SBU. | Risk för snedvridning. Bedömd av författarna | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|---------------------------------|---|--|--|--|---------------------------------|--|
| Andel individer för vilka bentätheten mätts | 7 877 individer, 13 RCT | 23 % (95 % KI 16 % till 29 %) | | 10 studier med låg risk och 3 studier med hög risk | Måttlig tillförlitlighet för ökad andel ⊕⊕⊕○ | Heterogenitet (-1) ¹ | GRADE-bedömningen baseras på den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier. |
| Insättande av behandling | Cirka 7 887 individer, 14 RCT | 14 % (95 % KI 9 % till 18 %) | | 10 studier med låg risk och 3 studier med hög risk | Måttlig tillförlitlighet för ökad insättning ⊕⊕⊕○ | Heterogenitet (-1) ¹ | GRADE utförd efter bedömning av den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier. |

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Skillnad i % (risk difference), random-effects model (95% KI). Beräknad av författarna. | Odds kvot fixed-effects model (95% KI). Beräknad av SBU. | Risk för snedvridning. Bedömd av författarna | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------------|--|---|--|---|-------------------------------------|--|---|
| Incidens av nya frakturer | Totalt 282 individer, 2 RCT (totalt 5 frakturer) | | 0,71 (95% KI 0,14 till 3,65) | 1 studie med låg risk och 1 studie med hög risk | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ² Bristande precision (-2) ³ | GRADE utförd efter bedömning av den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier. Omräknade data utifrån studier i den systematiska översikten. Inte signifikant. |
| Effektmått D Dödlighet | Totalt 873 individer, 4 RCT (23 dödsfall) | | 0,45 (95% KI 0,19 till 1,08) | 2 studier låg risk och 2 studier hög risk | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Bristande precision (-2) ² | GRADE utförd efter bedömning av den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier. Omräknade data utifrån studier i den systematiska översikten. Inte signifikant. |

¹ Författarna beräknade en I² på 90 % för bentäthetsmätning respektive 86 % för insättande av behandling.

² Författarna bedömde att det fanns oklarheter med bland annat randomiseringen.

³ Få studier med litet antal individer ger för få utfall för att mäta frakturer och dödlighet. Det kan förekomma slumpeffekter.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ((!animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Wu, CH, Tu, ST, Chang, YF, Chan, DC, Chien, JT, Lin, CH, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone*. 2018; 111:92-100.

Rad: O1:6

Tillstånd: Personer med planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling¹

Åtgärd: Systematisk riskvärdering och utredning för osteoporos eller fraktur²

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Prednisolon är ett läkemedel som bland annat används vid många inflammatoriska sjukdomar för att dämpa inflammation och minska aktiviteten i immunförsvaret. Läkemedlet tillhör gruppen glukokortikoider, i dagligt tal kallad kortison. En av de allvarligaste biverkningarna vid behandlingen är benskörhet och en ökad risk för frakturer. Om man systematiskt utreder och värderar riskerna innan man sätter in kortison skulle man möjligen kunna identifiera och behandla fler patienter med hög risk för frakturer och därmed se till att färre patienter får frakturer samt att deras livskvalitet bibehålls bättre.

Vilken effekt har åtgärden?

Systematisk riskvärdering och utredning av personer med planerad systemisk kortisonbehandling (≥ 5 mg prednisolon om dagen under minst 3 månader).
Utfall: andel individer hos vilka bentäthet mäts, som får behandling med benspecifika läkemedel samt frakturfrekvens

- Studier saknas för att kunna bedöma om systematiska riskutvärderingar och utredningar hos personer med planerad systemisk kortisonbehandling ökar antalet individer hos vilka bentäthet mäts.
- Studier saknas för att kunna bedöma om systematiska riskutvärderingar och utredningar hos personer med planerad systemisk kortisonbehandling ökar antalet individer som får benspecifika läkemedelsbehandling.
- Studier saknas för att kunna bedöma om systematiska riskutvärderingar och utredningar hos personer med planerad systemisk kortisonbehandling minskar frakturfrekvens.
- Studier saknas för att kunna bedöma om systematiska riskutvärderingar och utredningar hos personer med planerad systemisk kortisonbehandling medför bibehållen livskvalitet.

Kommentar om klinisk relevans: Långvarig peroral behandling med glukokortikoider, vanligen prednisolon, medför en ökad risk för frakturer. Hur stor riskökningen är beror på dos och duration (kumulativ dos) [1].

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Personer med systemisk kortisonbehandling".

² Originalbenämning vid bearbetning "Systematisk riskvärdering och utredning".

Högst dos av glukokortikoid ges vanligen i början av behandlingen, och tidigt insättande av läkemedelsbehandling till högriskindivider rekommenderas. Möjligheten att förebygga benförlust och minska frakturens risk är sannolikt störst om den antiosteoporotiska behandlingen sätts in i ett tidigt skede. För behandlingseffekter av läkemedel vid kortisonbehandling se O3:5.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Vilka studier ingår i granskningen?

Vi har inte identifierat några studier som svarar på frågeställningen och därför ingår inga studier i granskningen. Riktlinjen och den systematiska sammanställningen av Buckley och medarbetare (2017) [2] undersöker en liknande fråga men med utgångspunkten 2,5 mg prednisolon om dagen under minst 3 månader. De identifierar inte heller några studier som kan besvara frågan.

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes februari 2018. Ytterligare en radsökning utfördes i oktober 2018.

| Beskrivning | Antal (systematiska översikter) | Antal (primärstudier) |
|---|---------------------------------|-----------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4172 | 140 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 0 | 0 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 0 |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Testprestanda | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|---|---------------|---------------|---------------------|-----------------------------|
| | | | | | Inga studier identifierades |

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ((!animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 24 October 2018
Title: O1:6 Prednisolone

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med planerad systemisk kortisonbehandling motsvarande en dos ≥5 mg prednisolon i ≥3 månader. | |
| Prednisolone/ | 31618 |
| Prednisolone.ti,ab,kf | 26028 |
| 1 OR 2 | 43645 |
| Intervention: systematisk riskvärdering och utredning | |
| Exp "Clinical Decision-Making"/ OR Exp "Risk Assessment"/ OR Preventive Health Services/ OR Risk/ OR Accidental Falls/pc OR "Risk Reduction Behavior"/ OR Mass Screening/mt OR "Practice Patterns, Physicians"/ | 453445 |
| ("Risk Assessment" OR "risk reassess\$" OR risk profile\$ OR "risk index" OR FRAX OR densitometry OR (history ADJ2 fracture*) OR "fracture assessment" OR "spine radiography" OR "spine x-ray*").ti,ab,kf | 80595 |
| 4 OR 5 | 503958 |

| Combined sets | |
|--|-----------|
| 3 AND 6 | 613 |
| 9 limited to (yr="2017" and (danish or english or norwegian or swedish)) | 25 |
| 10 not (animals/ not humans/) | 24 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. = Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af. = All fields

Exp = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$ = Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp = text, heading word, subject area node, title

Embase via Elsevier 24 October 2018

Title: O1:6 Prednisolone

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer med planerad systemisk kortisonbehandling motsvarande en dos \geq5 mg prednisolon i \geq3 månader | |
| 'prednisolone'/exp | 120,823 |
| Prednisolone:ti,ab | 35,926 |
| 1 OR 2 | 127,207 |
| Intervention: systematisk riskvärdering och utredning | |
| 'risk'/de OR 'risk assessment'/de OR 'risk management'/de OR 'risk reduction'/de OR 'fall risk assessment'/exp OR 'risk factor'/de OR 'screening'/de OR 'mass screening'/de OR 'densitometry'/exp OR 'clinical decision making'/de OR 'preventive health service'/de OR 'clinical practice'/de | 2,202,853 |
| ('risk assessment':ti,ab OR "risk reassess\$":ti,ab OR risk:ti,ab) AND profile\$:ti,ab OR 'risk index':ti,ab OR frax:ti,ab OR densitometry:ti,ab OR ((history NEAR/2 fracture*):ti,ab) OR 'fracture assessment':ti,ab OR 'spine radiography':ti,ab OR 'spine x-ray*':ti,ab | 144,566 |
| 4 OR 5 | 2,268,891 |
| Outcome: Andel patienter som blir bentäthetsmätta och insatta på benspecifik läkemedelsbehandling. Fraktur förekomst. Livskvalitet. | |
| 'fracture'/exp OR 'bone density conservation agent'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'photon absorptiometry'/de | 722,060 |
| (Fracture* OR "bone density" OR "quality of life"):ti,ab | 642,242 |
| 7 OR 8 | 875,425 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 9 | 985 |
| 10 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2017-2018]/py | 106 |
| 11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) | 106 |
| 12 NOT ('conference paper'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/de) | 101 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the Emtree controlled vocabulary
 /exp = Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 24 October 2018 (CENTRAL)

Title: O1:6 Prednisolone

| Search terms | Items found |
|--|-------------------|
| Population: personer med planerad systemisk kortisonbehandling motsvarande en dos \geq5 mg prednisolon i \geq3 månader | |
| [mh Prednisolone] | 4388 |
| Prednisolone:ti,kw | 4869 |
| 1 OR 2 | 6600 |
| Intervention: systematisk riskvärdering och utredning | |
| [mh "Clinical Decision-Making"] OR [mh "Risk Assessment"] OR [mh ^Preventive Health Services] OR [mh ^Risk] OR [mh "Accidental Falls"/PC] OR [mh ^"Risk Reduction Behavior"] OR [mh "Mass Screening"/MT] OR [mh "Practice Patterns, Physicians"] | 16421 |
| ("Risk Assessment" OR "risk reassess\$" OR risk profile\$ OR "risk index" OR FRAX OR densitometry OR (history NEAR/2 fracture*) OR "fracture assessment" OR "spine radiography" OR "spine x-ray*") | 288035 |
| 4 OR 5 | 35921 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 194 |
| Combined sets | |
| 7 Limited to 2017-2018 | Central/33 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
 MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
 this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
 :ti = title
 :ab = abstract
 :kw = keyword
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase
 CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
 CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
 CRM = Method Studies
 DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
 EED = Economic Evaluations
 HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Balasubramanian, A, Wade, SW, Adler, RA, Lin, CJF, Maricic, M, O'Malley, CD, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International*. 2016; 27(11):3239-49.
2. Buckley, L, Guyatt, G, Fink, HA, Cannon, M, Grossman, J, Hansen, KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017; 69(8):1521-37.

Rad: O2:0

Tillstånd: Förhöjd frakturrisk

Åtgärd: Råd och stöd att förändra levnadsvanor

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ohälsosamma levnadsvanor är vanliga i befolkningen. Hälften av alla kvinnor och två tredjedelar av alla män har minst en ohälsosam levnadsvana. Rökning, riskbruk av alkohol, ohälsosamma matvanor eller otillräcklig fysisk aktivitet kan bidra till minskad bentäthet och öka risken för fall och fraktur. Råd och stöd för att förändra ohälsosamma levnadsvanor innebär allt från information och korta standardiserade råd om levnadsvanor till kvalificerad rådgivning med längre samtal och personcentrerad dialog.

Vilken effekt har åtgärden?

- det går inte att bedöma effekten av råd och stöd för att förändra levnadsvanor på livskvalitet för personer med förhöjd frakturrisk (mycket låg tillförlitlighet).

Kommentar om klinisk relevans: Att förebygga ohälsa är en av hälso- och sjukvårdens uppgifter. Ohälsosamma levnadsvanor är mycket vanliga i befolkningen, vilket innebär att det är tänkbart att råd och stöd för livsstilsförändring skulle kunna ha stor betydelse, både för att förebygga benskörhet och frakturer. Det är dock svårt att utvärdera och påvisa effekten av preventiva åtgärder, som råd och stöd, för att förändra levnadsvanor och hur detta skulle kunna minska fallrisk, vilket innebär att det vetenskapliga underlaget blir för litet för att bedöma [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningarna för systematiska översikter genererade 4 172 unika referenser. Interventionen ”råd och stöd att förändra levnadsvanor” anses vara en enklare personcentrerad dialog utan aktiv komponent som syftar till att ändra deltagarens livsstilsvanor (t.ex. alkoholkonsumtion, rökning, matvanor, eller fysisk aktivitet). Utfall relaterade till fall och fallrelaterade frakturer ingår i underlaget om fallprevention.

I sökningen för systematiska översikter identifierade vi en systematisk översikt som delvis var relevant för frågeställningen [2]. Den utvärderade hur icke-farmakologiska livsstilsinterventioner påverkar benhälsan och rapporterade utfallen fall- och frakturrisik samt livskvalitet. Fem inkluderade studier rapporterade resultat för fall eller fraktur och fyra rapporterade resultat för livskvalitet. Samtliga studier i den systematiska översikten exkluderades för att ingen utvärderade enklare rådgivning om levnadsvanor. Även listan av exkluderade studier har granskats för relevans till radens frågeställning, varav fyra lästes i fulltext. Tre av dessa exkluderades på grund av att de avvek från urvalskriterierna (Bilaga 1*). Den fjärde bedöms som relevant för frågeställningen; den utvärderar ett hemträningsprogram riktad mot postmenopausala kvinnor som har haft minst en osteoporosfraktur i rygg [3].

Kompletterande radspecifika litteratursökningar baseras på sökningen från Nationella riktlinjer för ohälsosamma levnadsvanor [4] vilken genererade 1 332 unika referenser. Från denna sökning identifierades tre RCT:er [3, 5, 6] samt en svensk systematisk översikt om fysisk aktivitet på recept [7, 8]¹. Från den systematiska översikten av Börjesson och medarbetare har vi inkluderat en studie [9].

Livskvalitet: I svaret ingår fyra studier som svarar på hur råd och stöd i syfte att förändra levnadsvanor påverkar livskvaliteten hos 475 äldre deltagare med en genomsnittsålder av 71 år [3, 5, 6, 9].

Det var inte möjligt att sammanställa resultaten i studierna eftersom populationerna och interventionerna var olika och livskvaliteten rapporterades i olika skalor. I två av studierna var deltagarna inaktiva men friska [5, 9], medan deltagarna var bensköra i de andra två studierna [3, 6].

En sökning i databasen på Clinicaltrials.gov den 8 oktober, 2018 gav inga relevanta träffar.
 Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av råd och stöd för att förändra levnadsvanor på fall- eller fallrelaterade frakturer, eller livskvalitet för personer med förhöjd frakturrisik.

* SBU:s arbetsdokument. Eventuellt ska läggas upp på SBU:s webbsida.

¹ Rapporten är publicerade både på engelska och svenska.

Hälsoekonomisk bedömning

[Här ger du i en kort sammanfattning av det hälsoekonomiska underlaget.]

[Alternativ: Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.]

[Alternativ: Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en kompletterande sökning.

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) | Antal (kompletterande sökning) | Antal (handsökning) |
|---|---|--------------------------------|---------------------|
| Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | 1 332 | |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 14 | 11 | 24 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 | 2 | 2 |

*En lista med studier som exkluderades efter att de lästes i fulltext finns med exklusionsorsak i Bilaga 1 (ska publiceras som en del av rapporten på SBU:s webbsida när riktlinjearbetet är klar).

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|--|---|--|--|--|
| O'Halloran, 2016, [6] | RCT | n=30 (5 lost to follow-up) Age 82.6±5.2 Enrolled after treatment for hip fracture, living in community | I: care as usual plus weekly 30-minute motivational interviews for 8 weeks addressing physical activity levels, self-confidence and fear of falling C: care as usual | AQoL-8D measured at 9 weeks 100-point rating scale, higher is better (secondary outcome) MD (95% CI) between groups for super-dimension ² : Psychometric 5.8 (1.2 to 10.4), p=0.015 Physical 5.0 (-3.0 to 12.9), p=0.207 Psychosocial 6.4 (1.9 to 10.9), p=0.007 Independent living 11.5 (-1.3 to 24.3), p=0.075 Happiness 5.5 (-1.7 to 12.8), p=0.129 Mental health 5.5 (0.3 to 10.7), p=0.039 Coping 10.0 (3.3 to 16.8), p=0.005 Relationships 6.9 (-1.0 to 14.9), p=0.083 Pain 0.4 (-16.1 to 17.0), p=0.957 Senses -0.4 (-5.3 to 4.5), p=0.865 Self-worth 10.5 (1.6 to 19.5), p=0.023 Stress -0.7 (-2.6 to 1.3), p=0.478 Anxiety -1.8 (-3.0 to -0.6), p=0.004 Depression -3.7 (-6.3 to -1.1), p=0.010 | Moderate risk of bias (Assessed by SBU ROB2): blinding of participants and personnel not possible, 5 people lost to follow up who could have changed results | Australia Additional outcomes: change in physical activity (primary), fear of falling |

² Values adjusted for baseline differences.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|---|---|---|---|--|
| Olsson, 2015, [9] | RCT | n=101 (I: 47, C: 54, 10 lost to follow-up) Age: 67 at time of recruitment Women: 57% Healthy individuals who were not already moderately active, had a BMI 25 to 40 kg/m ² or a waist circumference ≥102 cm for men or ≥88 cm for women | I: Swedish PAP C: general written advice on physical activity and health | SF-36 Scale 0–100 (high better, MID 15) Follow-up 6 months Physical component summary: median (IQR) ³ I: Baseline=80 (67 to 88) Change=3.8 (-1.9 to 19.5) C: Baseline=83 (73–90) Change=0.0 (-11.3 to 10.6) Between group p=0.12 Mental component summary: (median (IQR)) I: Baseline=84 (70 to 94) Change=4.4 (-2.4 to 23.3) C: Baseline=89 (83–94) Change=0.0 (-4.0 to 4.9) Between group p=0.03 | Moderate risk of bias (Assessed by SBU ROB2): blinding of participants and personnel not possible, selective outcome reporting, blinding of outcome assessors not reported. | Study included in [7, 8] Sweden |
| Kerse, 2005, [5] | Post-hoc subgroup analyses of a cluster randomized controlled trial [10] | n=270 Mean age 71.6±4.4 People who were not already moderately physically active for 30 minutes at least 5 days a week, physical exercise must not be counter indicated | I: care as usual patients in the intervention group were given forms to prompt care givers to deliver intervention: guidance in establishing activity goals and a Green Prescription (includes telephone support from a trained exercise specialist 3 times over three months, as well as written materials), physicians were provided with a refresher course on the Green Prescription prior to study start C: care as usual, program offered after study conclusion | SF-36 Scale 0–100 (high better, MID 15) Follow-up: 12 months MD between groups (95% CI) per domain: Physical function 1.09 (4.10 to 6.29), p=0.68 Role physical 9.47 (0.36 to 19.28), p=0.06 Bodily pain 3.99 (2.12 to 10.10), p=0.20 General health 5.46 (1.69 to 9.24), p=0.005 Vitality 4.43 (0.31 to 8.54), p=0.04 Social function 0.62 (-5.67 to 6.91), p=0.85 Role emotional -5.01 (-14.76 to 4.74), p=0.31 Mental health 2.16 (-1.14 to 5.46), p=0.20 | Moderate risk of bias (Assessed by SBU ROB2): blinding of participants and personnel not possible, post-hoc per-protocol subgroup analysis | From ref list [11] New Zealand Additional outcomes: physical activity levels (significant increase), general health measures (no change) |

³ The authors report median scores with interquartile range and state that non-parametric statistical methods were used because the data is not normally distributed, therefore mean values could not be calculated from the data provided. P-value calculated with Mann-Whitney U test.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--|---|---|--|--|--|
| Papaoiouannou, 2003, [3] | RCT, randomization stratified by age (<65/≥65) and number of vertebral fractures | n=74 Mean age 71.9 Postmenopausal women with osteoporosis who had at least one vertebral fracture | I: home-based exercise program including a 1-h training session with supervision in their homes, plus a manual, monthly follow up visits for first 6 months, and biweekly follow ups via telephone for 12 months C: Instructions to continue daily activities as usual and monthly follow up for 12 months | Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQIQ); seven-point scale MD between groups at 6 months (95% CI) ⁴ : Symptom 0.44 (0.16 to 0.73), p=0.003 Emotion 0.34 (0.02 to 0.66), p=0.01 Physical function 0.22 (-0.08 to 0.52), p=0.15 Activities daily living 0.17 (-0.09 to 0.43), p=0.16 Leisure/social 0.39 (-0.02 to 0.81), p=0.03 MD between groups at 12 months (95% CI): Symptom 0.38 (-0.05 to 0.81), p=0.02 Emotion 0.30 (-0.21 to 0.81), p=0.10 Physical function 0.16 (-0.35 to 0.68), p=0.18 Activities of Daily Living 0.34 (-0.11 to 0.79), p=0.04 Leisure/social 0.26 (0.22 to 0.74), p=0.09 | Low risk of bias (Assessed by SBU ROB2) Participants and staff were not blinded, but data was collected by personnel blind to group allocation. | Study included in Oh, 2012 [2] Canada Additional outcomes: No significant increase for functional outcomes (no significant difference at 6 months), BMD (no significant difference at 12 months) |

AQoL 8-D = The Assessment of Quality of Life (AQoL) Instrument (8 dimension); **BMD** = Bone mineral density; **C** = Control; **CI** = Confidence interval; **I** = Intervention; **IQR** = Interquartile range; **MD** = Mean difference; **MID** = Minimum important difference; **PA** = Physical activity; **PAP** = Physical activity on prescription; **RCT** = Randomised controlled trial; **SF-36** = Short Form Health Survey.

⁴ P-values based on ANACOVA

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effekt-mått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Absoluteffekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|--|--------------------------|--------------------|--|---|
| Livskvalitet | 475 (4) [3, 5, 6, 9] | Liten eller ingen effekt | ⊖○○○ Mycket låg | Risk för snedvridning (-1) ^e Precision (-1) ^f Heterogenitet (-1) ^g (intervention tid och utfallsmått) Överförbarhet (-1) ^h | Narrativbedömt för att livskvalitet mättes och rapporterades på olika sätt som inte gick att sammanställa på ett meningsfullt sätt. |

^e Avdrag för snedvridning: Resultatet baseras på 4 studier med låg till måttlig risk för snedvridning: ingen blindning av deltagare (omöjlig) i någon av studie och 3 av 4 har metodologiska brister i dataanalysen varav en hade ett kritiskt stort bortfall (5 av 30).

^f Avdrag för precision: De flesta studier visar en förbättring i en eller fler områden av livskvalitet, men förbättringarna är inte konsistent mellan studierna i något del-område och även om punktestimatet visar en förbättring, är förbättringen sällan statistiskt säkert, dvs. att konfidensintervallet inkluderar värden som är förenliga med såväl förbättring och förvärring av livskvaliteten.

^g Avdrag för heterogenitet: studierna utvärderade olika interventioner som mättes vid olika tidpunkter.

^h Avdrag för överförbarhet: studiedeltagarna var äldre men utan avsevärd benskörhet i två av studierna (N=371).

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor*' or osteopenia*' or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 5 October 2018

Title: Osteoporos – radspecifik: råd och stöd att förändra levnadsvanor (O2:0)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisk | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 129671 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf. | 269401 |
| 1 OR 2 | 306498 |
| Intervention: rådgivning (efter Socialstyrelsens riktlinjer för ohälsosamma vanor) | |
| Exp "Attitude to health"/ OR "Communication"/ OR Exp "Computers, Handheld"/ OR "Consumer Health Information"/ OR Exp "Counseling"/ OR Exp "Decision Making" OR "Health Education"/ OR Exp "Health Promotion" OR Exp "Internet" OR Exp "Interview, Psychological"/ OR "Motivation"/ OR Exp "Pamphlets" OR "Patient Education as Topic"/ OR "Preventive Health Services"/ OR "Preventive Medicine"/ OR "Primary Prevention"/ OR "Psychotherapy"/ OR Exp Referral and consultation/ OR Exp "Reinforcement (Psychology)"/ OR Exp "Secondary Prevention"/ OR Exp "Self Efficacy"/ OR "Self-Help Groups"/ OR "Social Support"/ OR Exp "Telecommunications"/ OR Exp "Tertiary Prevention"/ or Motivational Interviewing/ or Telephone/ | 293807 |
| (advice* or booklet* or "brief intervention" or brochure* or consultation* or "health information*" or helpline* or "hot line*" or hotline* or "written information").ti,ab | 135934 |
| (app or apps or attitude* or "behavior change*" or "behavior modification*" or "behavior program*" or "behavior therapies" or "behavior therapy" or "behavioral change*" or "behaviour change*" or "behaviour modification*" or "behaviour program*" or "behaviour therapies" or "behaviour therapy" or "behavioural change*" or "cessation group*" or "cessation intervention*" or "cessation program*" or "cessation strateg*" or "client education" or "cognitive analytic therap*" or "cognitive therapies" or "cognitive therapy" or computer* or conversation* or counseling or counselling or decision balance or decisional balance or digital or ehealth or e-health or "extended intervention*" or "external referral" or feedback or "goal setting" or "group therapies" or "group therapy" or "Health Belief Model" or "health education" or "health literacy" or "health promotion*" or "health screening" or "intensive intervention*" or "internet tablet*" or internet* or leaflet* or "lifestyle change*" or mhealth or "m-health" or "minimal intervention*" or "mobile health" or motivation or motivational or online or "palm pilot*" or "palm top*" or palmtop* or pamphlet* or "patient education" or "personal digital assistant*" or phone or phones or "prevention program*" or "preventive medicine" or "primary prevention*" or "process of change" or "processes of change" or psychotherapies or psychotherapy or quitline* or "readiness to change" or reinforcement* or "screen tablet*" or "secondary prevention*" or "self determination theory" or "self efficacy" or "self help" or "skills training" or "smart tablet*" or smartphone* or sms or "social cognitive theor*" or "social ecological model" or "social learning theor*" or "social media" or "stages of change" or "tablet computer*" or telephone* or "tertiary prevention*" or "text messag*" or "Theory of Planned Behavio*" or "theory of reasoned action" or "Trans Theoretical Model" or "Transtheoretical Model" or web* or communicat* or counsel* or help* or intervention* or interview* or program* or service* or solving or support or system* or therapeutic or therapies or therapy or treatment*).ti | 3276026 |
| 4 OR 5 OR 6 | 3553963 |
| Livsstil: alkohol, rökning, matvanor, fysisk aktivitet | |
| Exp "Life Style"/ or "alcohol drinking"/ or smoking/ or "tobacco use"/ or tobacco smoking/ or "Smoking Cessation"/ OR "Smoking Reduction"/ OR "Tobacco Use Cessation"/ or Exp "Diet"/ or Exp "Exercise"/ or exp "Exercise Therapy"/ | 678944 |
| ("Life style" or "unhealthy habits" or alcohol OR smoking or tobacco or diet or "eating habits" or exercise or sedentary).ti,ab | 947892 |

| Combined sets, limited to randomised controlled trials and other trials | |
|--|-------------|
| 3 AND 6 AND 9 | 5144 |
| limit 11 to (yr="2010 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish) and "therapy (maximizes sensitivity)") | |
| 12 NOT (animals/ not humans/) | 1176 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 5 October 2018 (TRIALS)

Title: Osteoporos – radspecifik: råd och stöd att förändra levnadsvanor (O2:0)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| [mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8647 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporos* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 30801 |
| 1 OR 2 | 30802 |
| Intervention: rådgivning (efter Socialstyrelsens riktlinjer för ohälsosamma vanor) | |
| [mh "Attitude to health"] OR [mh "Communication"] OR [mh "Computers, Handheld"] OR [mh "Consumer Health Information"] OR [mh "Counseling"] OR [mh "Decision Making"] OR [mh "Health Education"] OR [mh "Health Promotion"] OR [mh "Internet"] OR [mh "Interview, Psychological"] OR [mh "Motivation"] OR [mh "Pamphlets"] OR [mh "Patient Education as Topic"] OR [mh "Preventive Health Services"] OR [mh "Preventive Medicine"] OR [mh "Primary Prevention"] OR [mh "Referral and consultation"] OR [mh "Reinforcement (Psychology)"] OR [mh "Secondary Prevention"] OR [mh "Self Efficacy"] OR [mh "Telecommunications"] OR [mh "Tertiary Prevention"] or [mh "Motivational Interviewing"] or [mh Telephone] | 73205 |
| (advice* or booklet* or "brief intervention" or brochure* or consultation* or "health information*" or helpline* or "hot line*" or hotline* or "written information").ti,abkw | 22433 |
| 4 OR 5 | 88716 |
| Livsstil: alkohol, rökning, matvanor, fysisk aktivitet | |
| [mh "Life Style"] or [mh "alcohol drinking"] or [mh smoking] or [mh "tobacco use"] or [mh "tobacco smoking"] or [mh "Smoking Cessation"] OR [mh "Smoking Reduction"] OR [mh "Tobacco Use Cessation"] or [mh "Diet"] or [mh "Exercise"] or [mh "Exercise Therapy"] | 49891 |

| | |
|--|-------------------|
| ("Life style" or "unhealthy habits" or alcohol OR smoking or tobacco or diet or "eating habits" or exercise or sedentary):ti,ab,kw | 153971 |
| 7 OR 8 | 159962 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 9 | 780 |
| 10 NOT (pubmed:an) | 182 |
| Combined sets | |
| 11 AND Custom year range (2010-2018) | Trials/139 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Cinahl via EBSCO 5 October 2018

Title: Osteoporos – radspecifik: råd och stöd att förändra levnadsvanor (O2:0)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| (MH "Osteoporosis") OR (MH "Osteoporotic Fractures") OR (MH "Bone Density") OR (MH "Hip Fractures+") OR (MH "Spinal Fractures+") OR (MH "Accidental Falls") | 36,484 |
| TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*") | 23,229 |
| 1 OR 2 | 41,761 |
| Intervention: rådgivning (efter Socialstyrelsens riktlinjer för ohälsosamma vanor) | |
| MH "Health Information" OR (MH "Counseling") OR (MH "Motivational Interviewing") OR MH "Health Education" OR (MH "Anticipatory Guidance") OR (MH "Pamphlets") OR MH "Health Literacy") OR (MH "Consumer Health Information") | 55,087 |
| TX (advice* or booklet* or "brief intervention" or brochure* or consultation* or "health information*" or helpline* or "hot line*" or hotline* or "written information") | 245,885 |
| TI (advice* OR app OR apps OR attitude* OR "behavior change*" OR "behavior modification*" OR "behavior program*" OR "behavior therapies" OR "behavior therapy" OR "behavioral change*" OR "behaviour change*" OR "behaviour modification*" OR "behaviour program*" OR "behaviour therapies" OR "behaviour therapy" OR "behavioural change*" OR booklet* OR "brief intervention" OR brochure* OR "cessation group*" OR "cessation intervention*" OR "cessation program*" OR "cessation strateg*" OR "client education" OR "cognitive analytic therap*" OR "cognitive therapies" OR "cognitive therapy" OR computer* OR | |

| | |
|---|----------------|
| consultation* OR conversation* OR counseling OR counselling OR "decision balance" OR "decisional balance" OR digital OR ehealth OR "e-health" OR "extended intervention*" OR "external referral" OR feedback OR "goal setting" OR "group therapies" OR "group therapy" OR "Health Belief Model" OR "health education" OR "health information*" OR "health literacy" OR "health promotion*" OR "health screening" OR helpline* OR "hot line*" OR hotline* OR "intensive intervention*" OR "internet tablet*" OR internet* OR leaflet* OR "lifestyle change*" OR mhealth OR "m-health" OR "minimal intervention*" OR "mobile health" OR motivation OR motivational OR online OR "palm pilot*" OR "palm top*" OR palmtop* OR pamphlet* OR "patient education" OR "personal digital assistant*" OR phone OR phones OR "prevention program*" OR "preventive medicine" OR "primary prevention*" OR "process of change" OR "processes of change" OR psychotherapies OR psychotherapy OR quitline* OR "readiness to change" OR reinforcement* OR "screen tablet*" OR "secondary prevention*" OR "self determination theory" OR "self efficacy" OR "self help" OR "skills training" OR "smart tablet*" OR smartphone* OR sms OR "social cognitive theor*" OR "social ecological model" OR "social learning theor*" OR "social media" OR "stages of change" OR "tablet computer*" OR telephone* OR "tertiary prevention*" OR "text messag*" OR "Theory of Planned Behavio*" OR "theory of reasoned action" OR "Transtheoretical Model" OR "Trans Theoretical Model" OR web* OR "written information" OR communicat* OR counsel* OR help* OR intervention* OR interview* OR program* OR service* OR solving OR support OR system* OR therapeutic OR therapies OR therapy OR treatment*) | |
| <i>4 OR 5 OR 6</i> | <i>852,988</i> |
| Livsstil: alkohol, rökning, matvanor, fysisk aktivitet | |
| (MH "Life Style") OR (MH "Life Style Changes") OR (MH "Life Style, Sedentary") OR (MH "Drinking Behavior+") OR MH "Smoking" OR MH "Diet" OR MH "Exercise" | 22,051 |
| TI ("Life style" or "unhealthy habits" or alcohol OR smoking or tobacco or diet or "eating habits" or exercise or sedentary) OR AB ("Life style" or "unhealthy habits" or alcohol OR smoking or tobacco or diet or "eating habits" or exercise or sedentary) | 179,171 |
| <i>8 OR 9</i> | <i>195,838</i> |
| Study types: randomised controlled trials and other trials | |
| (MH "Clinical Trials+") OR TX clinic* n1 trial* OR (TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*))) OR TX randomi* control* trial* OR (MH "Random Assignment") OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat* random* OR ZT "clinical trial" | 327,900 |
| Combined sets | |
| <i>3 AND 7 AND 10 AND 11</i> | <i>454</i> |
| 12 AND Limiters - Published Date: 20100101-20181231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 239 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the ^[1]_[SEP] database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Schwenk, M, Lauenroth, A, Stock, C, Moreno, RR, Oster, P, McHugh, G, et al. Definitions and methods of measuring and reporting on injurious falls in randomised controlled fall prevention trials: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12:50.
2. Oh, EG, Lee, JE, Yoo, JY. A systematic review of the effectiveness of lifestyle interventions for improving bone health in women at high risk of osteoporosis. *JBI Libr Syst Rev.* 2012; 10(30):1738-84.
3. Papaioannou, A, Adachi, JD, Winegard, K, Ferko, N, Parkinson, W, Cook, RJ, et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2003; 14(8):677-82.
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor : stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. ISBN 978-91-7555-470-9.
5. Kerse, N, Elley, CR, Robinson, E, Arroll, B. Is physical activity counseling effective for older people? A cluster randomized, controlled trial in primary care. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(11):1951-6.
6. O'Halloran, PD, Shields, N, Blackstock, F, Wintle, E, Taylor, NF. Motivational interviewing increases physical activity and self-efficacy in people living in the community after hip fracture: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2016; 30(11):1108-19.
7. Börjesson, M, Arvidsson, D, Blomqvist, Å, Daxberg, EL, Jonsdottir, IH, Lundqvist, S, et al. Efficacy of the Swedish model for physical activity on prescription [Effektivitet av den svenska modellen för fysisk aktivitet på recept (FaR)]. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum, 2018. *Regional activity based HTA 2018:100.* 2018.
8. Onerup, A, Arvidsson, D, Blomqvist, A, Daxberg, EL, Jivegard, L, Jonsdottir, IH, et al. Physical activity on prescription in accordance with the Swedish model increases physical activity: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2018.
9. Olsson, SJG, Börjesson, M, Ekblom-Bak, E, Hemmingsson, E, Hellénus, M-L, Kallings, LV. Effects of the Swedish physical activity on prescription model on health-related quality of life in overweight older adults: a randomised controlled trial. *BMC Public Health.* 2015; 15:687-.
10. Elley, CR, Kerse, NM, Arroll, B. Why target sedentary adults in primary health care? Baseline results from the Waikato Heart, Health, and Activity Study. *Prev Med.* 2003; 37(4):342-8.
11. Kolt, GS, Schofield, GM, Kerse, N, Garrett, N, Ashton, T, Patel, A. Healthy Steps trial: pedometer-based advice and physical activity for low-active older adults. *Ann Fam Med.* 2012; 10(3):206-12.

Rad: O2:1

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Patientutbildning (Osteoporosskola)¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Patientutbildning handlar om patientens rätt och förmåga att påverka och medverka i sin egen vård och behandling. Osteoporosskola är en typ av patientutbildning som syftar till att öka kunskapen om sjukdomen, minska risken för framtida frakturer och uppmuntra till fysisk aktivitet. Utbildningen sker vanligen i form av gruppträffar under ett antal veckor som består både av teorimoment och fysisk träning. Exempel på områden som kan ingå är sjukdomslära, riskfaktorer, kostråd, fysisk aktivitet, ergonomi i vardagen, förebyggande av fall samt medicinsk behandling.

Vilken effekt har åtgärden?

Grupputbildningsinsatser om osteoporos till äldre postmenopausala kvinnor ger

- möjligen något färre allvarliga frakturer efter tio år jämfört med de som inte får utbildningen (riskkvot 0,73, 95 % KI, 0,53 till 0,99) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av grupputbildningsinsatser som en del av en komplex intervention riktad till människor med en förhöjd frakturrisik på antal som faller, får en fraktur eller på frakturrisiken.

Det går inte att bedöma effekten av grupputbildningsinsatser på livskvalitet vid studiens slut eller efter 12 månader.

Andelen manliga deltagare i studierna är liten (16,3 %) och resultaten särredovisades bara i en av studierna. Det går därför inte att bedöma effekten av grupputbildningsinsatser uppdelat på kvinnor och män i något av projektets utfall.

Kommentar om klinisk relevans: Patientutbildning för personer med kronisk sjukdom skulle kunna vara effektivt för andra utfallsmått, exempelvis för att öka följsamhet till behandling eller stärka patientens självständighet och upplevelse av att ha egen makt över sitt liv och sin sjukdom. Det är dock mycket svårt att utvärdera den preventiva effekten av denna typ av åtgärd på risk för fall och fraktur. Utfallen i PICO (fall och fraktur) är oftast inte primära utfall i dessa studier, utan dessa rapporteras ofta bland biverkningarna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Osteoporosskola"

Vilka studier ingår i granskningen?

Vi identifierade fem systematiska översikter som delvis var relevanta för frågeställningen [1-5]. Från dessa identifierade vi fem relevanta kontrollerade studier. Från en radspecifik sökning identifierade vi ytterligare tre kontrollerade studier. Vi sökte även igenom fyra systematiska översikter som utvärderade fallpreventionsinsatser för äldre [6-9].

I granskningen ingår alltså totalt nio kontrollerade studier som är beskrivna i 13 artiklar med totalt 4 478 deltagare, varav 16,3 procent var män. Studierna var genomförda i Sverige (1 studie), Finland (1 studie), Norge (1 studie), Nederländerna (1 studie) Australien (1 studie), Kina (1 studie), Turkiet (2 studier) och USA (1 studie).

Osteoporoskola anses vara en komplex insats med en grupputbildningskomponent där innehållet handlar om att öka kunskapen om osteoporos. I sju studier var grupputbildningskomponenten riktad till personer med en förhöjd frakturrisik på grund av osteoporos eller hög ålder [10-16]. I två studier riktades insatsen mot en bredare population [17-22].

Blindning av deltagare och personal är inte möjlig vid studier som undersöker utbildningsinsatser, dock kan en slumpmässig gruppindelning samt blindning av de personer som utvärderar de subjektiva utfallen i vissa fall begränsa studiens risk för snedvridning.

Relevanta pågående eller planerade studier

En sökning i databasen på Clinicaltrials.gov den 2 april, 2019 gav inga relevanta träffar.

Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en radspecifik kompletterande sökning.

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) | Antal studier (identifierade via referenslistor) | Antal studier (identifierade i kompletterande sökningen) |
|---|---|--|--|
| Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | | 594 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 5 | 45 | 60 |
| Systematiska översikter/studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 11 (artiklar) | 3 (artiklar) |

*En lista över exkluderade studier, och exklusionsorsak finns i Bilaga 1 i väntan på publicering på SBU:s webbsida.

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|--------------------------|---------------------------------|--|--|------|---------|--|---|--|
| Alp, 2007, [10] | RCT, longitudinal, single blind | N=50 (25/25) sedentary women with postmenopausal and idiopathic OP Mean age (SD): 66 (12) | I: "Choices for Better Bone Health" 5 weekly 50 min interactive sessions with lectures, followed by group discussions and socializing C: Instructed to "maintain their sedentary lifestyle" Co-interventions: telephone contact to encourage participation (I) or monitor activity levels Follow-up: 5 week and 6 months | | | <u>SF-36</u> Sub-scale MD (95% CI) at 6-month follow-up Physical function 20.40 (10.43 to 30.37) Mental health 17.50 (7.60 to 27.40) Emotional role 55.10 (34.79 to 75.41) Vitality 17.80 (6.82 to 28.78) Pain 23.60 (13.29 to 33.91) General health perceptions 15.70 (7.49 to 23.91) Physical role limitations 60.90 (35.08 to 86.72) Social functions 15.80 (6.44 to 25.16) Scale 1 to 100, higher scores indicate a better quality of life | Moderate risk for bias (Rob2) [23] Allocation blinding and conflict of interest not declared. No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention). | Included in SR [4] Turkey Other reported outcomes: BMD, pain, balance, mobility, physical activity |

² Assessed by SBU.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--------------|---|--|
| Gianoudis, 2014, [12] | RCT | N=162 (81/81) Men: 43 (26.5%) Mean age (SD): I: 67.7 (6.5) C: 67.2 (5.5) <u>Inclusion:</u> People 60 years old or older with increased risk for falls or fractures ³ , living independently in the community <u>Exclusion:</u> History of OP or fragility fracture in last 6 months, taking medications that influence bone health BMI>40 kg/m ² , currently smoking, illness that precludes physical training | I: "Strong Bones for Life" multimodal exercise (3 per week) plus osteoporosis education/awareness and behaviour-change program (3 lectures) C: Care as usual, provided with general consumer information about OP Co-interventions: supplied with calcium and vitamin D supplements Follow-up: 12 months | I: 56.8 falls, 35.8 fallers, 16 repeat fallers per 100 py C: 42.0 falls, 30.9 fallers, 7.4 repeat fallers per 100 py RR ⁴ (95% CI) Falls 1.35 (0.98 to 1.86) Fallers 1.16 (0.75 to 1.80) Repeat fallers 2.17 (0.87 to 5.42) | Peripheral fracture 1 reported in intervention group, occurred during training | | Moderate risk for bias (Rob2) [23] No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention). | Source: Identified in line search and in one SR [2] Australia Other reported outcomes: BMD, BMI, mobility and balance, physical activity |
| Grahn Kronhed, 2017 [17-19, 21, 22] | Cohort: 10-year follow-up questionnaire Pre- and post-implementation measurements in an intervention program community and in a matched | N=675 ⁵ I: N=417 Residents of Vadstena, 258 new and 191 as follow-up to earlier trial phases | I: Calcaneal DXL measurements with personalized feedback plus OP community awareness campaign, including several levels of passive and active | <u>Self-reported falls in last year</u> Subgroup: age ≥65 Falls per 100 py (events/responders) I: | Self-reported fractures Lifetime fractures/responders ⁶ I: 87/417 (20.9%) | | High risk of bias using SBU's tool for the assessment of non-randomized studies due to selection bias (matching not described), confounder bias, recall bias because all outcomes are self-reported by elderly individuals. | Sweden Other reported outcomes: safety behaviour, BMD |

³ People with a total hip, femoral neck or lumbar spine T-score between -1.0 and -2.5 SD as measured before randomization, with a Hologic Discovery W dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) machine and the APEX Software v3.2 (Hologic, Bedford, MA, USA).

⁴ Calculated by SBU

⁵ Relevant data is only provided for 537 of the 675 total participants in this trial.

⁶ This may include non-fragility fractures.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|--------------------------|-------------------|--|--|---|--|---|--|---|
| | control community | <p>Women: 237 (56.8%) Mean age (SD): 64.2 (14.8) Men: 180 (43.2%) Mean age (SD): 62.5 (12.9)</p> <p>C: N=120 Women: 74 (61.7%) Mean age (SD): 62.6 (12.0) Men: 46 (38.3%) Mean age (SD): 64.4 (12.5)</p> | <p>education in 1989 (Vadstena)</p> <p>C: Age and gender matched people from Kvarnholmen received calcaneal DXL measurements with personalized feedback</p> <p>Follow-up: 10 years</p> | <p>Total: 35.6 (63/177)</p> <p>Women: 39 (41/105) Men: 30.6 (22/72)</p> <p>C: Total: 29.8 (17/57) Women: 27.8 (10/36) Men: 33.3 (7/21)</p> <p>RR³(95% CI) Total: 1.19 (0.76 to 1.86) Women: 1.41 (0.79 to 2.51) Men: 13.56 (0.86 to 214.61)</p> | <p>C: 35/120 (29.2%)</p> <p>RR³ (95% CI) 0.72 (0.51 to 1.00)</p> <p>Fractures after age 49⁷ I: Total: 57 Women: 51 Men: 6</p> <p>C: Total: 17 Women: 16 Men: 1</p> | | | |
| Kessenich, 2000, [13] | NRCT | <p>N=50</p> <p>Inclusion: women aged 60+ with low bone density at least one OVF</p> <p>I: N=25 Mean age: 71.7 +/-6.1⁸</p> <p>C: N=25 Mean age: 69.6 +/-7.0</p> | <p>I: Nurse or dietician led support group, 1x 90 min / week for 8 weeks Weekly reminders by telephone</p> <p>C: Care as usual</p> <p>Follow-up: 8 weeks</p> | | | <p><u>SF-36</u></p> <p>Sub-scale MD (95% CI) at endpoint</p> <p>Physical Function 2.06 (-0.76 to 4.89)</p> <p>Mental Health 2.00 (-1.86 to 5.82)</p> <p>Scale 1 to 100, higher scores indicate a better quality of life</p> | <p>Moderate risk of bias using SBU's tool for the assessment of non-randomized studies</p> <p>Convenience sample based on clinic visit, group allocation based on patient preference</p> <p>No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).</p> | <p>Identified in SR [1]</p> <p>USA</p> <p>Other reported outcomes: QoL with Osteoporosis Quality of Life Questionnaire, and Cantril Ladder.</p> |

⁷ Only total number of people ≥50 years old given (439, mean age 68). Authors state that community of residence does not correlate with an increased risk of fracture. Risk ratio and risk difference cannot be calculated with this data.

⁸ Units not provided by study authors.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|--------------------------|------------------------------------|--|--|--|--|---|--|---|
| | | | | | | | Blinding of outcome assessors not reported | |
| Bergland, 2011 [11] | RCT (randomization in blocks of 8) | N=89 Mean age (SD): 71.1 (5.8) Inclusion: Ambulatory women age ≥60, living in community with OP (WHO criteria) and history of OVF Exclusion: Major cognitive impairment, recent OVF I: N=47 Mean age (SD): 70.4 (5.9) C: N=42 Mean age (SD): 72 (5.6) | I: Supervised group exercise program 2x60 min per week for 3 months plus one 3 hour session of information and guidance led by same physiotherapist who led training sessions. C: Requested to maintain current activity level Co-interventions: more analgesics taken by intervention group Follow-up: 3 and 12 months | <u>Self-reported falls in last year</u> RR 1.06 (95% CI, 0.53 to 2.10) RD 0.01 (95% CI, -0.17 to 0.20) | | <u>QUALEFFO-41</u> ² Sub-score MD ¹⁰ (95% CI) At 3 months Total MD -2.30 (-4.63 to 0.03) Physical Functions MD -1.50 (-4.90 to 1.90) Mental functions MD -7.70 (-13.16 to -2.24) At 12 months Total MD -2.90 (-5.80 to -0.00) Physical functions MD -1.50 (-6.40 to 3.40) Mental functions MD -5.30 (-10.39 to -0.21) Scale 0 to 100, lower scores indicate a better quality of life | Moderate risk for bias (Rob2) [23] No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention). | Norway Other reported outcomes: balance & mobility |
| Pekkarinen, 2013, [20] | Cohort, prospective | N=2178 women Inclusion: community-dwelling | I: Answered baseline questionnaire and participated in a 1- | | <u>Fragility fractures requiring hospitalization</u> (based on | | Low risk for bias (Rob2) [23] | Identified in 2 SR [2, 4] Finland |

⁹ Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis is a self-administered disease-specific and validated questionnaire to be used by patients with OVF. It contains questions in five domains: pain, ability to perform physical functions (the activities of daily living, jobs around the house, mobility), social functioning, general health perception, and mental performance.

¹⁰ The authors supplied changes in mean values (95% CI) calculated using linear regression modelling that adjusted for differences in baseline results and sociodemographic variables because the data was not considered normally distributed. The mean difference between control and intervention was calculated by SBU from the change in mean values for control and intervention.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|--------------------------|-------------------|---|---|------|--|--|---|---|
| | | women aged 60 to 70 years living in the Uusimaa region, southern Finland. I: N=1 004 Mean age (SD): 65.3 (3.1) C: N=1 174 Mean age (SD): 65.3 (3.1) Enrolment from March 1996 to November 2000 | week course led by health care professionals at a rehabilitation centre, free of charge, 15 participants per course 1-day refresher course after 3 and 8 years C: Answered baseline questionnaire, only mail contact Follow-up: 10 years | | hospital register) RR ³ (95% CI) Any fracture 0.73 (0.53 to 0.99) Hip fracture 0.48 (0.25 to 0.95) Non/hip fracture 0.83 (0.57 to 1.21) | | No blinding of participants (intrinsic to intervention) but assessment was blinded. | Other reported outcomes: mortality, smoking, use of calcium and vitamin D supplements, use of walking aids |
| Tuzun, 2013, [15] | RCT, multi-centre | N=448 Inclusion: Women diagnosed with OP (WHO criteria) and taking weekly bisphosphonates (alendronate, risedronate) Mean age (SD): 62.4 (7.7) I: N=226 C: N=222 | I: Active training: received "Starter Training Kit" including bisphosphonate usage guide and osteoporosis training booklets and in person follow-ups every 3 months for 12 months. And 4 interactive educational meetings at month 3, 6, 9 and 12, plus telephone calls one month earlier as a reminder and invitation C: Passive training: received "Starter Training Kit" and in person follow-ups every 3 months for 12 months. | | <u>Fragility fractures</u> No between group differences, no data provided | <u>QUALEFFO-41</u> ⁸ At 12 months Total MD -2.20 (95% CI, -4.89 to 0.49) ³ Scale 1-100, lower scores indicate a better quality of life | Moderate to high risk for bias (Rob2) [23] Method of randomization not provided, no declines. No per group baseline information provided. No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention). Low attendance (30% loss to follow up), unclear if data analysis is ITT. | Identified in 1 SR [4] Turkey Other reported outcomes: OP and bone health related knowledge, treatment compliance and persistence |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|--------------------------|--------------|---|---|---|---|---|--|--|
| | | | Follow-up: 3, 6, 9 and 12 months | | | | | |
| Wang, 2016 [16] | RCT | <p>N=436 Patients with osteopenia or OP or with a history of fragility fracture</p> <p>I: N=218 71 men Mean age 67.24±11.74 147 women mean age 68.35±8.80</p> <p>C: N=218 68 men mean age 65.82±10.17 150 women mean age 69.33±9.21</p> | <p>I: Osteoporosis club included monthly systematic health education lectures and exercise programs plus social events once a year. Participants received free calcium tablets, vitamin D and information brochure on OP prevention, free DEXA tests.</p> <p>C: Self-management</p> <p>Follow-up: 4 years</p> | | | <p>SF-36[®] Fell Bokmärket är inte definierat. Sub-scale MD of endpoint (95% CI) At 4 years</p> <p><i>Physical function</i> 6.60 (5.06 to 8.14) <i>Mental health</i> 7.58 (5.69 to 9.47) <i>Emotional role</i> 4.74 (1.11 to 8.37) <i>Vitality</i> 4.86 (3.42 to 6.30) <i>Pain</i> 8.25 (5.69 to 10.81) <i>General health perceptions</i> 4.75 (3.06 to 6.44) <i>Physical role limitations</i> 4.93 (1.41 to 8.45) <i>Social functions</i> 5.11 (2.42 to 7.80)</p> <p>Higher score indicates a better quality of life</p> | <p>Unclear risk for bias (Rob2) [23]</p> <p>Incomplete or vague reporting regarding randomization, allocation (no declines).</p> <p>No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).</p> <p>Blinding of outcome assessors described, but program actively tried to build relationships between staff and participants.</p> | <p>China</p> <p>Other reported outcomes: OP related knowledge, OP related health beliefs, lifestyle, pain, BMD</p> |
| Smulders, 2010 [14] | RCT | <p>N=96 Community dwelling adults 65+ years with osteoporosis ≥1 falls in previous year; able to walk 15 minutes without walking device</p> | <p>I: Education and group-based balance and gait training using an obstacle avoidance course provided 11 x 1 – 2.5</p> | <p>Falls (12 months) I: 34 falls C: 52 falls IRR 0.61 (0.40 to 0.94)</p> <p>Fallers (12 months)</p> | <p>Fall-related fractures (12 months)</p> <p>I: 1/50 C: 3/46 RR 0.29 (0.03 to 2.92)</p> | <p>QUALEFFO-41</p> <p>At 12 months Total (SD) I: 26.2 (10.6) C: 27.3 (11.0) MD -1.10 (95% CI, -5.43 to 3.23)³</p> | <p>Moderate risk for bias (Rob2) [23]</p> <p>No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).</p> | <p>Netherlands</p> <p>Identified in 1 SR [9]</p> |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning | Fall | Fraktur | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) ² | Kommentar |
|--------------------------|--------------|--|---|---|---------|---|--|-----------|
| | | I: N=50 C: N=46 94% women Mean age (SD) 71.0 (4.7) | hours over 52 weeks. C: Usual care Co-interventions: 67% taking bisphosphonates Follow-up: 12 months | I: 21 people fell C: 23 people fell RR 0.84 (0.54 to 1.30) ³ | | Scale 1–100, lower scores indicate a better quality of life | Outcome assessment for HR-QoL not adequately blinded | |

BMD = Bone mineral density; **C** = Control; **HR-QoL** = Health related quality of life; **I** = Intervention; **MD** = Mean difference; **NRCT** = Non-randomized controlled trial; **OP** = Osteoporosis; **OVF** = Osteoporotic vertebral fracture; **ProFaNE** = Prevention of Falls Network Europe; **RCT** = Randomized controlled trial; **RR** = Risk ratio; **IRR** = incidence rate ratio; **SD** = Standard deviation; **SF-36** = Short Form Health Survey; **SR** = Systematic review; **py** = person years

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt (referens) | Effekt/incidens i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ¹ | Kommentar |
|---|---|--|---|--|---|--|---|
| Fall , antal som har fallit, själv-rapporterat | Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent till en population med osteoporos, uppföljning 12 månader | | | | | | |
| | 347 (3), [11, 12, 14] | 349 personer faller per 1 000 personer årligen i kontrollgruppen | Riskskillnad 0,01 (95 % KI, -0,09 till 0,11) vid 1 år 90 mindre till 110 fler per 1 000 personer årligen | Riskkvot 1,00 (95 % KI, 0,75 till 1,32) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ² Precision (-2) ³ | Se metaanalys Figur 1 (Bilaga 2*) Händelser: I: 63/177 på ett år C: 59/169 på ett år |
| Frakturer | Kampanj för att öka kunskapen om osteoporos inklusive utbildningsinsatser till en allmän population, uppföljning 10 år | | | | | | |
| | 234 (1), [17-19, 21, 22] | 30 personer av 1 000 rapporterar att de har fallit årligen i kontrollgruppen | Riskskillnad 0,06 (95 % KI, -0,08 till 0,20) på 10 år 8 färre till 20 fler per 1 000 personer årligen | Riskkvot 1,19 (95 % KI, 0,76 till 1,86) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-2) ⁴ Precision (-2) ⁵ | Händelser: I: 63/177 på 10 år C: 17/57 på 10 år |
| Frakturer | Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent till en population med osteoporos, uppföljning 12 månader | | | | | | |
| | 696 (3), [12, 14, 15] | 20 per 1 000 personer bröt ett ben årligen i kontrollgruppen | Riskskillnad 0,01 (95 % KI, -0,01 till 0,03) 10 mindre till 30 fler per 1 000 personer årligen | Riskkvot 1,13 (95 % KI, 0,40 till 3,18) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-2) ⁶ Precision (-2) ⁵ | Se metaanalys Figur 2 (Bilaga 2*) Händelser: I: 8/341 på ett år C: 7/355 på ett år |
| Frakturer | Kampanj för att öka kunskapen om osteoporos inklusive utbildningsinsatser till en allmän population, uppföljning 10 år | | | | | | |
| | 2178 (1), [20] | 8 frakturer ⁷ per 1 000 personer årligen | Riskskillnad -0,02 (95 % KI, -0,04 till -0,00) | Riskkvot 0,73 (95 % KI, 0,53 till 0,99) | Något färre ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Precision (-2) ⁸ | Se metaanalys Figur 2 (Bilaga 2*) Händelser: I: 59/1004 på 10 år |

* SBU:s arbetsdokument. Eventuellt ska läggas upp på SBU:s webbsida.

¹ Evidensgradering för har gjorts av SBU.

² Avdrag för snedvridning: Resultatet är baserat på 3 oberoende studier med måttlig risk för snedvridning eftersom deltagare och behandlare inte var blindade (omöjligt), men utvärderingen var tillräckligt blindad och gruppindelningen var blindad och jämn, rapportering av fall gjordes inte systematisk i 2 av studierna.

³ Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i utfallet, antal händelser för få, och population för små för att kunna säkerställa en effekt.

⁴ Avdrag för snedvridning: Resultatet är baserade på en studie med hög risk för snedvridning

⁵ 5 Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i utfallet, antal händelser för få, och population för små för att kunna säkerställa en förändring i frakturincidens.

⁶ 6 Avdrag för snedvridning: Resultatet baseras på 3 oberoende studier där den största har en hög risk för snedvridning i nyckelområden. Utan den ändras estimaten avsevärt till en riskkvot på 0,71 (95 % KI, -0,08 till 6,19; n=258). Rapportering av fall gjordes inte systematiskt i 2 av studierna.

⁷ Frakturer som krävde sjukhusvistelse.

⁸ Avdrag för precision: Resultatet baseras på en studie och effekten är så liten att den närmar sig nolleffekt. Inget avdrag för risk för snedvridning eftersom frakturer kunde bekräftas med registerdata.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt (referens) | Effekt/incidens i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ¹ | Kommentar |
|---|--|-----------------------------------|--|---|-------------------------------------|--|-----------------------------------|
| | | | Upp till 4 mindre per 1 000 personer årligen | | | | C: 95/1174 på 10 år |
| Livskvalitet, HR-QoL⁹ population med OP | Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent, livskvalitet delskala fysisk funktion, vid studiens slut, 8 veckor till 4 år (högre är bättre) | | | | | | |
| | 625 (4), [10, 11, 13, 16] | | | RCT N=575 SMD 0,64 (95 % KI, 0,20 till 1,09) NRCT N=50 SMD 0,40 (95% KI, -0,16 till 0,96) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-2) ¹⁰ Heterogenitet (-1) ¹¹ | Se metaanalys Figur 3 (Bilaga 2*) |
| | Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent, livskvalitet delskala psykisk funktion, vid studiens slut, 8 veckor till 4 år (högre är bättre) | | | | | | |
| | 625 (4), [10, 11, 13, 16] | | | RCT N=575 SMD 0,73 (95 % KI, 0,56 till 0,90) NRCT N=50 SMD 0,29 (9 5% KI, -0,27 till 0,84) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-2) ¹⁰ Heterogenitet (-1) ¹² | Se metaanalys Figur 4 (Bilaga 2*) |
| | Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent, QUALEFFO-41 total, uppföljning 12 månader (lägre=bättre) | | | | | | |
| | 633 (3), [11, 14, 15] | | MD -2,28 (95 % KI, -4,08 till -0,48) | SMD -0,18 (95 % KI, -0,34 till -0,02) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-2) ¹³ Precision (-1) ¹⁴ | Se metaanalys Figur 5 (Bilaga 2*) |

MD = Medelvårdesskillnad; **M-slut** = Medelvärdet efter behandlingen; **SMD** = Standardavvikelse av medelvärden

⁹ HR-QoL var mätt med SF-36 eller QUALEFFO-41. Eftersom skalorna går åt olika håll (SF-36 desto högre desto bättre, QUALEFFO-41 desto lägre desto bättre) har medelvärden (95% KI) resultat från QUALEFFO-41 multiplicerats med -1 i meta-analyserna av resultat som inkluderar både skalor.

¹⁰ Avdrag för snedvridning. Resultatet baseras på 4 oberoende studier med risk för snedvridning; ingen blindning av deltagare (omöjlig) i någon av studierna och utfallet är självskattad; ingen studie har låg risk för snedvridning.

¹¹ Avdrag för heterogenitet: Studierna hade olika mängd träning i programmet och programmen varade från 8 veckor till 4 år som troligen skulle påverka omfattning av effekten på deltagarnas fysiska funktion.

¹² Avdrag för heterogenitet: Studierna hade olika komponenter och varade från 8 veckor till 4 år som skulle kunna påverka effektens storlek.

¹³ Avdrag för snedvridning: Livskvalitet är självrapporterat och resultatet baseras på 3 studier där 2 har hög risk för snedvridning i nyckelområden (indelning av deltagare och blindning av utvärderare).

¹⁴ Avdrag för precision: Resultatet baseras på små studier med få deltagare.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"(Mesh) or "Osteoporotic Fractures"(Mesh) or "Bone Density"(Mesh) or "Hip Fractures"(Mesh) or "Spinal Fractures"(Mesh) or "Accidental Falls"(Mesh) | 125278 |
| bone densit*(Title) or bone densit*(Other Term) or bone mineral densit*(Title) or bone mineral densit*(Other Term) or bone loss*(Title) or bone loss*(Other Term) or decalcification(Title) or decalcification(Other Term) or fall(Title) or fall(Other Term) or falls(Title) or falls(Other Term) or falling(Title) or falling (Other Term) or "accidental fall*(Title) or "accidental fall*(Other Term) or "fragility fracture*(Title) or "fragility fracture*(Other Term) or "hip fracture*(Title) or "hip fracture*(Other Term) or "femoral neck fracture*(Title) or "femoral neck fracture*(Other Term) "trochanteric fracture*(Title) or "trochanteric fracture*(Other Term) or "intertrochanteric fracture*(Title) or "intertrochanteric fracture*(Other Term) or "subtrochanteric fracture*(Title) or "subtrochanteric fracture*(Other Term) or "osseous densit*(Title) or "osseous densit*(Other Term) or osteoporo*(Title) or osteoporo*(Other term) or osteopenia*(Title) or osteopenia*(Other Term) or spine fracture*(Title) or spine fracture*(Other Term) or spinal fracture*(Title) or spinal fracture*(Other Term) or "slip and fall"(Other Term) or "slip and fall"(Title) or "fall and slip"(Title) or "fall and slip"(Other Term) or vertebra fracture*(Title) or vertebral fracture*(Title) or vertebra fracture*(Other Term) or vertebral fracture*(Other Term) | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*(Title/Abstract) or bone mineral densit*(Title/Abstract) or bone loss*(Title/Abstract) or decalcification(Title/Abstract) or fall(Title/Abstract) or falls(Title/Abstract) or falling(Title/Abstract) or "accidental fall*(Title/Abstract) or "fragility fracture*(Title/Abstract) or "hip fracture*(Title/Abstract) or "femoral neck fracture*(Title/Abstract) or "trochanteric fracture*(Title/Abstract) or "intertrochanteric fracture*(Title/Abstract) or "subtrochanteric fracture*(Title/Abstract) or "osseous densit*(Title/Abstract) or osteoporo*(Title/Abstract) or osteopenia*(Title/Abstract) or spine fracture*(Title/Abstract) or spinal fracture*(Title/Abstract) or "slip and fall"(Title/Abstract) or "fall and slip"(Title/Abstract) or vertebra fracture*(Title/Abstract) or vertebral fracture*(Title/Abstract))) NOT medline(sb)) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic(sb) | 353687 |
| Limits | |
| ((animals (MeSH) NOT humans (MeSH)) OR (rat(Title/Abstract) OR rats(Title/Abstract) OR mouse (Title/Abstract) OR mice (Title/Abstract) OR murine (Title/Abstract) OR rodent (Title/Abstract) OR rodents (Title/Abstract) OR hamster (Title/Abstract) OR hamsters (Title/Abstract) OR pig (Title/Abstract) OR pigs (Title/Abstract) OR porcine (Title/Abstract) OR rabbit (Title/Abstract) OR rabbits (Title/Abstract) OR animal (Title/Abstract) OR animals (Title/Abstract) OR canine (Title/Abstract) OR canines (Title/Abstract) OR dog (Title/Abstract) OR dogs (Title/Abstract) OR cats (Title/Abstract) OR cow (Title/Abstract) OR bovine (Title/Abstract) OR sheep(Title/Abstract) OR ovine(Title/Abstract) OR monkey(Title/Abstract) OR monkeys(Title/Abstract))) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

(MeSH) = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

(MeSH:NoExp) = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

(MAJR) = MeSH Major Topic

(TIAB) = Title or abstract

(TI) = Title

(AU) = Author

(OT)= Other term

(TW) = Text Word

Systematic(SB) = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| (danish)/lim OR (english)/lim OR (norwegian)/lim OR (swedish)/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| (mh "Osteoporosis") or (mh "Osteoporotic Fractures") or (mh "Bone Density") or (mh "Hip Fractures") or (mh "Spinal Fractures") or (mh "Accidental Falls") | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

(mh) = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

(mh ^) = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 28 September 2018

Title: osteoporoskola (O2:1)

| Search terms | Items found |
|--|---------------|
| Population: osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 129684 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf. | 269480 |
| <i>1 OR 2</i> | <i>306580</i> |
| Intervention: group education | |
| Patient Education as Topic/ OR Self-Help Groups/ OR Self Care/ OR Group Processes/ | 124221 |
| Osteopor* ADJ6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching) | 1263 |
| <i>4 OR 5</i> | <i>125172</i> |
| Combined sets & limits | |
| <i>3 AND 6</i> | <i>2595</i> |
| 3 AND 6 limited to (yr="2013 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish)) | 646 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cinahl via EBSCO 8 October 2018

Title: osteoporoskola (O2:1)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| (MH "Osteoporosis") OR (MH "Osteoporotic Fractures") OR (MH "Bone Density") OR (MH "Hip Fractures+") OR (MH "Spinal Fractures+") OR (MH "Accidental Falls") | 36,491 |
| TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*") | 23,233 |
| 1 OR 2 | 41,768 |
| Intervention: group education | |
| MH "Patient Education" OR MH "Support Groups" OR MH "Coping Education" OR MH "Group Processes" OR MH "Self Care" | 80,586 |
| Osteoporo* N6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching) | 477 |
| 4 OR 5 | 80,953 |
| Control: XX / Reference test: XX | |
| 3 AND 6 | 1,310 |
| Combined sets | |
| 7 AND Limiters - Published Date: 20130101-20181231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 282 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 8 October 2016 (TRIALS)

Title: osteoporoskola (O2:1)

| Search terms | Items found |
|---|------------------------|
| Population: osteoporosis | |
| [mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8647 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*");ti,ab,kw | 30800 |
| 1 OR 2 | 30801 |
| Intervention: group education | |
| [mh "Patient Education as Topic"] OR [mh "Self-Help Groups"] OR [mh "Self Care"] OR [mh "Group Processes"] | 14905 |
| (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching):ti,ab,kw | 209297 |
| 4 OR 5 | 212522 |
| Combined sets & limits | |
| 3 AND 6 | 6175 |
| 7 NOT (pubmed:an OR embase:an) | 1131 |
| 8 limited to yr="2013 -Current" | TRIALS/48 6 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Jensen, AL, Lomborg, K, Wind, G, Langdahl, BL. Effectiveness and characteristics of multifaceted osteoporosis group education--a systematic review. *Osteoporos Int.* 2014; 25(4):1209-24.
2. Kastner, M, Perrier, L, Munce, SEP, Adhietty, CC, Lau, A, Hamid, J, et al. Complex interventions can increase osteoporosis investigations and treatment: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018; 29(1):5-17.
3. Lee, D-CA, Pritchard, E, McDermott, F, Haines, TP. Falls prevention education for older adults during and after hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Health Education Journal.* 2014; 73(5):530-44.
4. Morfeld, JC, Vennedey, V, Muller, D, Pieper, D, Stock, S. Patient education in osteoporosis prevention: a systematic review focusing on methodological quality of randomised controlled trials. *Osteoporos Int.* 2017; 28(6):1779-803.
5. Wong, KC, Wong, FKY, Yeung, WF, Chang, K. The effect of complex interventions on supporting self-care among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018; 47(2):185-93.
6. Cameron, ID, Dyer, SM, Panagoda, CE, Murray, GR, Hill, KD, Cumming, RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (9).
7. Guirguis-Blake, JM, Michael, YL, Perdue, LA, Coppola, EL, Beil, TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Interventions to Prevent Falls in Older Adults.* *JAMA.* 2018; 319(16):1705-16.
8. Hopewell, S, Adedire, O, Copsey, BJ, Boniface, GJ, Sherrington, C, Clemson, L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (7).
9. Sherrington, C, Fairhall, NJ, Wallbank, GK, Tiedemann, A, Michaleff, ZA, Howard, K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; (1).
10. Alp, A, Kanat, E, Yurtkuran, M. Efficacy of a self-management program for osteoporotic subjects. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(8):633-40.
11. Bergland, A, Thorsen, H, Kåresen, R. Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int.* 2011; 22(6):1863-71.
12. Gianoudis, J, Bailey, CA, Ebeling, PR, Nowson, CA, Sanders, KM, Hill, K, et al. Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(1):182-91.
13. Kessenich, CR, Guyatt, GH, Patton, CL, Griffith, LE, Hamlin, A, Rosen, CJ. Support Group Intervention for Women with Osteoporosis. *Rehabilitation Nursing.* 2000; 25(3):88-92.
14. Smulders, E, Weerdesteyn, V, Groen, BE, Duysens, J, Eijssbouts, A, Laan, R, et al. Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2010; 91(11):1705-11.
15. Tuzun, S, Akyuz, G, Eskiyurt, N, Memis, A, Kuran, B, Icagasioglu, A, et al. Impact of the training on the compliance and persistence of weekly bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled study. *Int J Med Sci.* 2013; 10(13):1880-7.

16. Wang, L, Xu, X, Zhang, Y, Hao, H, Chen, L, Su, T, et al. A model of health education and management for osteoporosis prevention. *Exp Ther Med*. 2016; 12(6):3797-805.
17. Grahn Kronhed, AC, Salminen, H. Long-term effects of a ten-year osteoporosis intervention program in a Swedish population-A cross-sectional study. *Prev Med Rep*. 2017; 5:295-300.
18. Grahn Kronhed, A-C, Blomberg, C, Karlsson, N, Löfman, O, Timpka, T, Möller, M. Impact of a community-based osteoporosis and fall prevention program on fracture incidence. *Osteoporos Int*. 2005; 16(6):700-6.
19. Grahn Kronhed, A-C, Blomberg, C, Löfman, O, Timpka, T, Möller, M. Evaluation of an osteoporosis and fall risk intervention program for community-dwelling elderly. A quasi-experimental study of behavioral modifications. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2006; 18(3):235-41.
20. Pekkarinen, T, Löyttyniemi, E, Välimäki, M. Hip fracture prevention with a multifactorial educational program in elderly community-dwelling Finnish women. *Osteoporos Int*. 2013; 24(12):2983-92.
21. Waller, J, Angbratt, M, Blomberg, C, Kronhed, A-C, Larsson, L, Löfman, O, et al. Logics and Logistics of Community Intervention Against Osteoporosis: An Evidence Basis. *Journal of Medical Systems*. 1997; 21(1):33-47.
22. Waller, J, Eriksson, O, Foldevi, M, Grahn Kronhed, A-C, Larsson, L, Löfman, O, et al. Knowledge of Osteoporosis in a Swedish Municipality—A Prospective Study. *Prev Med*. 2002; 34(4):485-91.
23. Whiting, P, Savović, J, Higgins, JPT, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology*. 2016; 69:225-34.

Rad: O2:3

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Fysisk träning

Miljö: Eget boende, särskild boende, sjukhusmiljö

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Risken att falla ökar för äldre personer, särskilt under vardagliga aktiviteter som promenader. Hög ålder innebär ofta en försämring av balans och syn, vilket ökar risk för fall. I Sverige drabbas cirka 17 000 äldre per år av höftfrakturer och minst 1 500 dör till följd av fallolyckor. Cirka 40 procent av dem som fått en höftfraktur kan inte återgå till sitt ursprungliga boende vilket kan leda till social isolering och försämrad livskvalitet. Benskörhet (osteoporos) är ett tillstånd med minskad bentäthet som ökar risken att drabbas av frakturer, främst kot-, handleds- och höftfrakturer. Förhöjd frakturrisik kan leda till fall- och rörelserädsla, vilket kan ha en hög påverkan på livskvalitet och dagliga aktiviteter. Fysisk aktivitet är nödvändig för uppbyggnad och bevarande av benvävnaden både hos unga och äldre. Fysisk aktivitet används för att förbättra balans, muskelstyrka och rörelseförmåga hos äldre personer, för att minska fallrisiken och därmed också risken för frakturer. Benskörhet är mycket vanligt bland äldre kvinnor men drabbar även män.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik ger fysisk träning jämfört med ingen träning

- troligen en förbättrad mobilitet (SMD $-0,53$, 95 % KI, $-0,70$ till $-0,37$) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en förbättrad balans (SMD $0,64$, 95 % KI, $0,44$ till $0,85$) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en ökad benmuskelstyrka (SMD $2,02$, 95 % KI, $0,71$ till $3,33$) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad greppstyrka (SMD $0,43$, 95 % KI, $0,18$ till $0,67$) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av fysisk träning på bålstyrkan jämfört med kontroll (mycket låg tillförlitlighet).

Någon form av fysisk träning som fallpreventionsinsats jämfört med ingen träning eller andra interventioner för äldre som bor i eget boende ger

- 23 procent färre fall per person och år (incidenskvot $0,77$, 95 % KI $0,71$ till $0,83$) (hög tillförlitlighet) varav
 - balansträning sänker antalet fall per person och år med 24 procent (incidenskvot $0,76$, 95 % KI, $0,70$ till $0,81$) (hög tillförlitlighet)
 - tai chi möjligen sänker antalet fall per person och år mellan 1 och 33 procent (incidenskvot $0,81$, 95 % KI, $0,67$ till $0,99$) (låg tillförlitlighet)
 - kombinationsträning troligtvis sänker antalet fall per person och år mellan 12 och 50 procent (incidenskvot $0,66$, 95 % KI, $0,50$ till $0,88$) (måttlig tillförlitlighet).
- 15 procent färre personer som faller minst en gång (riskkvot $0,85$, 95 % KI, $0,81$ till $0,89$) (hög tillförlitlighet) varav
 - balansträning troligen ger en minskning på mellan 9 och 18 procent (riskkvot $0,87$, 95 % KI, $0,82$ till $0,91$) (hög tillförlitlighet)
 - tai chi ger en minskning på 20 procent (riskkvot $0,80$, 95 % KI, $0,70$ till $0,91$) (hög tillförlitlighet)
 - en kombination av olika träningsformer troligen ger en minskning på mellan 4 och 46 procent (riskkvot $0,78$, 95 % KI, $0,64$ till $0,96$) (måttlig tillförlitlighet).

- 19 procent färre skadliga fall per år och person (incidenskvot 0,81, 95 % KI, 0,73 till 0,90) (hög tillförlitlighet)
- troligen mellan 4 och 24 procent färre personer som faller och skadar sig minst en gång (riskkvot 0,86, 95 % KI, 0,76 till 0,96) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en minskning mellan 5 och 44 procent i antalet personer som får en eller fler fallrelaterade frakturer (riskkvot 0,73, 95 % KI, 0,56 till 0,95) (låg tillförlitlighet) varav
 - balans och funktionellträningformer möjligtvis ger en minskning av mellan 24 och 75 procent (riskkvot 0,44, 95 % KI, 0,25 till 0,76) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, dans eller promenader har på antalet fall per person och år jämfört med ingen träning eller andra interventioner som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, dans eller promenader har på antalet personer som faller minst en gång jämfört med ingen träning eller andra interventioner som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, promenader eller kombinationsträning har på antalet personer som får en eller flera fallrelaterade frakturer (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år jämfört med ingen träning eller andra interventioner som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på livskvalitet jämfört med ingen träning eller andra interventioner som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet (mycket låg tillförlitlighet).

Någon form av fysisk träning som fallpreventionsinsats jämfört med sedvanlig vård vid hög risk för fall hos äldre i särskilt boende ger

- möjligen ingen eller liten skillnad i antal personer som faller minst en gång (riskkvot 1,02, 95 % KI, 0,88 till 1,18) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på balansträning och funktionell träning, tai chi och kombinationsträning har på antalet personer som faller minst en gång jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning (inklusive balansträning, funktionell träning och kombinationsträning) har på antal fall per person och år jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på antalet personer som faller och bryter minst ett ben riktad jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning kombinerat med sedvanlig fysioterapi har på antalet personer som faller minst en gång jämfört med endast sedvanlig fysioterapi hos äldre intagna på sjukhus (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning kombinerat med sedvanlig fysioterapi har på antalet fall per person och år jämfört med endast sedvanlig fysioterapi för äldre intagna på sjukhus (mycket låg tillförlitlighet).

Kommentarer om klinisk relevans:

Underlaget visar att fysisk träning förebygger fall och fall-relaterade skador hos den allmänna äldre populationen samt hos personer med ökad risk för fall. En av de översikter som ingår i granskningen av fall och fall-relaterade skador [1] har även inkluderat studiedeltagare med förhöjd frakturrisik, exempelvis personer med benskörhet (osteoporos), men resultaten har inte särredovisats för denna grupp. Eftersom äldre personer generellt har en ökad fallrisk samt minskad bentäthet, kan de flesta i studiepopulationen bedömas ha en förhöjd frakturrisik. Det finns ingen anledning att tro att fysisk träning skulle påverka risken för eller frekvensen av fall på ett annorlunda sätt hos äldre personer med förhöjd frakturrisik jämfört med dem utan hög frakturrisik. Underlaget visar att träning kan förbättra mobilitet, balans och styrka hos personer med förhöjd frakturrisik [2], vilket stödjer överförbarheten av fysisk träning för att förebygga fall. När det gäller effekten av fysisk träning på fall-relaterade frakturer hos personer med förhöjd frakturrisik, är det sannolikt att denna population oftare skulle få en fraktur i samband med ett fall jämfört med en allmän äldre population med fallrisk. Sannolikt kan dock fysisk träning minska fall-relaterade frakturer genom att minska fallrisken.

Det är viktigt att uppmärksamma att personer med benskörhet kan behöva anpassad träning för att minska risken för fraktur [3], exempelvis bör framåtböjning eller vridning av ryggraden undvikas [2, 3].

Det är få manliga deltagare i studierna (5,1 %) som har utvärderat utfall såsom mobilitet, balans, benmuskulstyrka och greppstyrka. Resultat för män har därför inte kunnat särredovisas.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

Sherrington och medarbetare beskrev att 31 av de 81 inkluderade studierna, som jämförde träning mot kontroll, redovisade oönskade effekter i någon form. En studie redovisade oönskade effekter i både interventionsgruppen och kontrollgruppen under hela studietiden. Av de 108 inkluderade studierna rapporterade 17 inga oönskade effekter. En bäckenfraktur och ett kirurgiskt ingrepp rapporterades i en studie. Resterande studier rapporterade några mindre allvarliga effekter i rörelseorganen, som värk och smärta i muskler och leder, men inga allvarliga effekter.

Cameron och medförfattarna anger att 29 studier rapporterade oönskade effekter, men det framkom inte om dessa var systematiskt insamlade. Få allvarliga oönskade effekter rapporterades, och de mindre allvarliga var de oftast lika vanliga i både interventions- och kontrollgrupperna.

Biverkningar och oönskade effekter av fysisk träning var sällan rapporterade i underlaget beskrivit av Varahra och medförfattarna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Artikeln av Varahra och medarbetare valdes utifrån att den var den senast publicerade och mest omfattande systematiska översikt med tillräckligt låg risk för snedvridning bland de som bedömdes vara relevanta för utfallen balans, mobilitet och styrka och som lästes i fulltext [2]. De flesta översikter som inte valts trots att de rapporterade dessa utfallen har bedömdes vara otillräckligt breda för frågeställningen, utan handlar istället om en specifik träningsform (för mer info se Bilaga 1).

Från den systematiska översikten och i denna granskning ingår 28 randomiserade kontrollerade studier med 2 113 deltagare, varav 94,9 procent var kvinnor. Studierna genomfördes i Sverige (2 studier), Norge (1 studie), Italien (2 studier), Nederländerna (1 studie), Turkiet (3 studier), Polen (1 studie), Ryssland (1 studie), Australien (3 studier), USA (5 studier), Kanada (3 studier), Japan (2 studier), Taiwan (1 studie) och Brasilien (3 studier). Deltagarna var mellan 55 och 89 år och bodde i eget boende. Deltagarna hade diagnostiserad osteoporos i 16 studier (n=1 128), varav 615 individer hade fått minst en fraktur. I de andra studierna hade deltagarna (n=985) osteopeni (T-score mellan -1,0 och -2,5).

Studielängden var mellan 5 och 56 veckor, och deltagare fick två till tre pass i veckan som varade 45 till 60 minuter. I 10 studier stegrades träningsintensiteten upp över tid. I 6 studier var träningsintensiteten oförändrad under hela försöket, och i 12 studier rapporterades den inte. Utfallen mätades med många olika mätskalor. Vi har accepterat översiktsförfattarnas analys av resultaten. Översiktsförfattarna delade in träningsformerna i grupper enligt ett klassificeringssystem framtaget av ProFaNE (Prevention of Falls Network Europe) för att kunna bedöma om träningsformen påverkade resultaten [4].

Blindning av deltagare och personal är inte möjlig när man studerar effekten av fysisk träning. Slumpmässig gruppindelning och blindning av de personer som utvärderar subjektiva utfall kan begränsa riskerna för snedvridning.

I granskningen av träning som fallpreventionsinsats ingår tre systematiska översikter: två som handlar om fallpreventionsinsatser för äldre som bor i eget boende [1, 5] och en som handlar om fallpreventionsinsatser för äldre i särskilt boende och äldre intagna på sjukhus [6]. De systematiska översikterna valdes ut eftersom de var de senast publicerade och mest omfattande som svarade på frågeställningarna.

Den systematiska översikten av Sherrington och medförfattarna uppdaterar delvis en Cochrane-översikt från 2012 om fysisk träning som fallpreventionsinsats för äldre som bor i eget boende [7]. Översikten omfattar 108 randomiserade kontrollerade studier varav 9 var klusterrandomiserade. Studierna hade genomförts i 25 olika länder, inklusive 12 från Norden. Studielängden var mellan 5 och 130 veckor. Tjugofyra studier varade 12 månader eller längre.

Studierna hade mellan 20 och 165 deltagare och rekryterade totalt 23 407 äldre som bodde i eget boende. Deltagarna hade en medelålder på 76 år och 77 % var kvinnor (28 studier inkluderade enbart kvinnor och en studie enbart män). Studier som rekryterade personer som nyligen varit inlagda på sjukhus eller som besökt akuten redovisades separat eftersom de ansågs vara olik den generella population äldre (N=816, 4 studier, ej redovisat här). Studier som rekryterade studiedeltagare med en särskild diagnos som kunde påverka fallrisken (stroke, Parkinsons, demens, höftfraktur, allvarligt nedsatt syn, multipel skleros) ingick inte. Det kan dock förekomma människor med dessa diagnoser i studierna som en normal del av den äldre populationen. Personer med kognitiva svårigheter exkluderades i 72 av studierna, och i 60 studier rekryterades bara äldre med en påvisad högrisk för fall (t. ex. tidigare fall) medan andra studier inte ställde det kravet. Dessa rekryteringskriterier utgör grunden till två subgruppsanalyser som genomfördes i översikten.

För att inkluderas i sammanfattningen måste studien ha undersökt någon form av träning som fallpreventionsinsats. Andra komponenter kunde ingå om de var minimala (t.ex. kort information om fallprevention) så länge studiens huvudsyfte var att utvärdera effekten av träning på fall.

Av de 108 inkluderade studierna, jämförde 23 studier (N=3 527) olika träningsformer med varandra (redovisas inte här), och 81 studier jämförde någon form av fysisk träning med kontroll (N=19 684).

För att underlätta jämförelser är träningsformerna klassificerade enligt taxonomin framtaget av ProFaNE (Prevention of Falls Network Europe [4, 8]). Kontrollinterventioner avser interventioner som troligen inte ska påverka fall (t.ex. utbildning om generell hälsa eller sociala besök).

Studier måste ha fallincidens (antal fall per person och år) eller fallrisk (antal deltagare som föll) som primärt utfall för att inkluderas i översikten. Översiktsförfattarna extraherade och rapporterade även fallrelaterad frakturrisik (antal deltagare som föll och bryt ett ben), risk för en fallrelaterad inskrivning i sjukhus, risk för ett fallrelaterade vårdbesök, och livskvalitet. Följsamhet, mortalitet och hälsokostnadseffekt antecknades när dessa rapporterades. Bara fallincidens, fallrisk, risk för ett fallrelaterade benbrott, och livskvalitet redovisas här.

Översiktsförfattarna använde studieresultaten som hade omkring 18 månaders studietid. Fem subgruppsanalyser gjordes på den sammanslagna analysen av samtliga träningsformer: träningsform; om intervention var levererad i grupp eller individuellt; om den leds av vårdpersonal eller inte; om deltagarna hade en påvisad hög fallrisk vid rekryteringen eller ej; och om studiepopulation var under 75 eller ej. Tre subgruppsanalyser gjordes på tränings-specifik data vid minst 10 studier: om intervention var levererad i grupp eller individuellt; om den leds av vårdpersonal eller inte; och om deltagarna fick en eller fler träningspass per vecka.

Översikten av Cameron och medförfattarna är en uppdatering av en tidigare Cochrane översikt om fallprevention för äldre i särskildboende eller som var intagna på sjukhus [6, 9].

Översikten omfattar 95 randomiserade kontrollerade studier med 138 164 deltagare, varav 45 var kluster randomiserade. Studierna genomfördes i 23 olika länder, inklusive sju från Norden. Till skillnaden från Sherrington, inkluderade Cameron och medförfattarna 10 studier som hade rekryterat deltagare med endast kognitiva svårigheter. En studie rekryterade bara patienter med höftfrakturer. Studier som hade rekryterat personer efter stroke exkluderades eftersom detta redan fanns publicerat av samma redaktion [10]. Populationen på särskilt boenden ansågs vara mycket olik de som var intagna på sjukhus, därför sammanställde författarna studieresultaten från de två miljöer separat.

I sammanställningen av effekter av fallförebyggande åtgärder riktad mot äldre som bor i ett särskilt boende ingår 71 randomiserade kontrollerade studier som randomiserade 40 374 deltagare, varav 75,3% var kvinnor och medelålder var 83,5 år. Sjutton studier skedde i ett boende där individerna var i behov av en hög vårdnivå. Detta innefattade både medicinskvård från utbildad vårdpersonal (oftast legitimerade sjuksköterskor och undersköterskor) och hjälp med personligvård. Sjutton studier var utförda på intermediära vårdboenden där invånare behövde mindre omfattande vård. Denna vård bestod huvudsakligen av hjälp eller stöd med personvård. I 37 studier fick individerna intermediär till hög nivå av vård.

I sammanställningen av effekter av fallförebyggande åtgärder riktad mot äldre i sjukhuset ingår 24 randomiserade kontrollerade studier som randomiserade 97 790 deltagare, varav 51,6% var kvinnor och medelåldern var 77,6 år. I 10 studier var deltagarna i behov av akutsjukhusvård och i 12 studier rehabiliteringsvård. I 2 studier var patienterna både i akut- och rehabiliteringssjukhusmiljöer. Studier som skedde på akutmottagningar eller i öppen vård exkluderades.

För att inkluderas måste studien ha undersökt någon fallpreventionsinsats jämfört med kontroll eller med en annan fallpreventionsinsats. Översiktsförfattarna har även inkluderat interventioner som riktades mot vårdpersonal i sjukhusmiljöer om effekten mättes på äldre patienter. För att underlätta sammanställningen, översiktsförfattarna klassificerade interventionerna enligt förslaget framtagen av ProFaNE [4, 8]. Bara resultaten som handlar om fysisk träning jämfört med kontroll redovisas här.

De flesta kontrollgrupperna fick sedvanligvård som kan ha påverka fallrisk eller fallincidens eftersom fallprevention ingår som en basrutin i de flesta vårdenheter och särskilda boenden. Enligt översiktsförfattarna var sedvanligvård ofta otillräckligt beskrivit vilket försvårar bedömningen av effektskillnaderna.

Studier behövde ha rapporterat fallincidens (antal fall per person och år) eller fallrisk (antal deltagare som föll) som primärt utfall för att inkluderas i översikten. Översiktsförfattarna extraherade och rapporterade även fallrelaterad frakturrisik (dvs antal deltagare som föll och bröt ett ben), och oönskade effekter samt noterade de hälsoekonomiska utfallen. Alla utfall utom de hälsoekonomiska utfallen redovisas här.

Översiktsförfattarna sammanställde resultaten eller rapporterade bara en interventionsgrupp när studier hade flera interventionsgrupper. Subgruppsanalyser gjordes på resultat från populationer med eller utan kognitiva svårigheter vid studiens start, och på vårdnivåerna.

Rapporten av Guirguis-Blake och medförfattarna är en utvärderingsrapport om fallprevention för äldre som bor i eget boende som gjordes på uppdrag av AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [5]. Rapporten överlappar delvis översikten av Sherrington och medförfattarna vars resultat redovisas i första hand.

Rapporten omfattar 62 randomiserade kontrollerade studier med 35 058 deltagare. Studier som rekryterade personer med neurologiska störningar såsom Parkinsons, demens, eller stroke eller andra specifika diagnoser inklusive osteoporos exkluderades. När vi undersöker de exkluderade studierna visar det sig att sju studier som rekryterade personer med benskörhet har exkluderats. Fyra av dessa studier ingår i översikten av Sherrington och medförfattarna. Tre av dessa handlar om komplexa eller multifaktoriella fallpreventionsinsatser som redovisas inte här.

För att inkluderas i översikten måste studien ha undersökt någon fallpreventionsinsats jämfört med placebo eller kontroll. Rapporten utvärderar sju olika interventions typer som även i denna rapport grupperades enligt systemet framtaget av ProFaNE [4, 8] varav vi redovisar vissa utfall för fysisk träning jämfört med kontroll när de saknas i översikten av Sherrington och medförfattarna.

För att inkluderas i utvärderingen måste studierna rapportera fall (incidens eller risk), skadliga fall (som incidens eller risk), eller fallrelaterade mortalitet med minst 6 månaders uppföljning. Skadliga fall är ett samlingsbegrepp som innefattar mindre allvarliga skador såsom skärsår och blåmärken till benbrott och andra skador som kräver ett vårdbesök eller sjukhusintagning. Rapportförfattarna analyserade bara studieresultaten för den senaste tidpunkten. Om studien hade flera interventionsgrupper redovisades bara den intervention som var den mest intensiva.

En av de mest refererade översikterna inom området ska inte längre uppdateras i sin helhet enligt dokumentets kommentarer [7], men har exkluderats eftersom det har kommit uppdateringar från samma redaktion till flera delar i översikten. Förutom översikten av Sherrington och medförfattarna som redovisas här finns det även en översikt med låg risk för bias om komplexa (det vill säga som innefattar flera moment, oftast någon form av fysisk träning) och multifaktoriella (det vill säga som erbjuder deltagarna olika åtgärder baserat på en bedömning av individens risk för fall) fallpreventionsinsatser riktade till äldre som bor i eget boende [11]. Det finns en systematisk översikt av fallpreventionsinsatser riktade till äldre som bor i eget boende direkt efter en sjukhusvistelse [12]. Sherrington och medförfattarna identifierade 16 pågående studier som undersöker någon form av fysisk träning som enkel fallpreventionsinsats riktad till äldre som bor i eget boende.

Cameron och medförfattarna identifierade 31 pågående studier som undersöker någon fallpreventionsinsats riktad till äldre som bor på särskilt boende eller äldre patienter intagna på sjukhus.

En sökning av Clinicaltrials.gov den 13 juni 2019 för pågående kliniska studier om träning för äldre med osteoporos gav åtta träffar: fyra som rekryterar deltagare (NCT03885466; NCT03882853; NCT03816449; NCT03747289), två som är pågående (NCT02803190; NCT01177761) och två där angivet slutdatum har passerats utan uppdatering i mer än två år (NCT01417598; NCT01039012).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på tai chi eller dans har på antalet personer som får en eller fler fallrelaterade frakturer.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, dans och promenader har på antalet personer som faller minst en gång jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat på styrketräning, dans och promenader har på antalet fall per person och år jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på antal frakturer per person och år jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning riktad har på antalet frakturer per person och år och livskvalitet jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning kombinerat med sedvanlig fysioterapi har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år, på antalet personer som får en eller flera fallrelaterade frakturer eller på livskvalitet jämfört med endast sedvanlig fysioterapi för äldre intaga på sjukhus.

Varken Sherrington och medförfattarna eller Cameron och medförfattarna har identifierat någon studie som handlade om flexibilitet eller uthållighet som fallpreventionsinsatser riktade till äldre. Ingen studie har identifierats som utvärderar andra former av regelbunden fysisk motion än promenader.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i april 2019.

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) |
|---|--|
| Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 5466 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 76 |
| Systematiska översikter/studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 4 |

*En lista över exkluderade studier och exklusionsorsak finns i Bilaga 1 i väntan på publicering på SBU:s webbplats.

Tabellering av inkluderade studier, mobilitet, balans och muskelstyrka

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. Studievaraktighet. | Mobilitet | Balans | Muskelstyrka | Risk för systematiska fel (bias) | | | |
|--|---|--|--|---|--|---|--|--|--|--|
| Varahra, 2018 [2] | SR, including 28 RCTs | N=2113 Age: 55 to 89 years 94,9% women | I: Exercise interventions of any kind designed to improve functioning C: Non-exercise, usual physical activity, placebo, or education alone Trial length: 5 to 56 weeks ^a Intensity: 45–60 min. 2-3 times per week | Timed mobility Measured with chair-rise, TUG, 6-min walk and functional stair climbing tests Lower indicates improvement Combined N=1065 (16 RCT's) SMD -0.72 (95% CI, -1.00 to -0.44; I ² =77%) Sensitivity^b N=834 (12 RCT's) SMD -0.53 (95% CI, -0.70 to -0.37; I ² =23%) | Balance Measured with tandem walk, tandem stance, functional reach and one leg stance tests Higher indicates improvement Combined N=1006 (17 RCT's) SMD 0.64, (95% CI, 0.44 to 0.85; I ² =58%) Sensitivity^b N=727 (12 RCT's) SMD 0.65 (95% CI, 0.41 to 0.89; I ² =56%) | Muscle strength/power Higher indicates improvement N=777(12 RCTs) Combined Very high heterogeneity (I ² =91%), partially explained by division into subgroups Legs N=296 (6 RCT's) SMD 2.02 (95% CI, 0.71 to 3.33; I ² =95%) Trunk N= (2 RCT's) SMD 0.60 (95% CI, 0.01 to 1.18) Grip strength N=380 (4 RCTs) SMD 0.43 (95% CI, 0.18 to 0.67; I ² =29%) | Review assessed by SBU with ROBIS as having a moderate risk of bias. Concerns: Systematic review with good methodological quality, but no GRADE assessment. There is no specific description of which outcomes were used for the analyses, nor any systematic decision regarding which timepoints or which tests were analysed when multiple were reported. SR authors assessed the overall body of evidence as having a moderate risk of bias. Blinding of participants is not feasible. 13 studies had low risk of bias in random sequence generation (1 high, 14 unclear) or allocation concealment (0 high 15 unclear) (key domain), 13 unclear in both. 17 low rob – blinding of outcome assessment (high 7, unclear 4) key domain. 18 low rob attrition (4 high, 6 unclear). Selective reporting low or unclear in all. | | | |
| | | | | Subgroup: type of training^c | | | | | | |
| | | | | Multicomponent | N=614 (7 RCT's) SMD -0.56 (95% CI, -0.81 to -0.32; I ² =51%) | N=406 (5 RCT's) SMD 0.50 (95% CI, 0.27 to 0.74; I ² =21%) | | | | |
| Gait, balance, functional tasks | N=108 (2 RCT's) SMD -0.60 (95% CI, -0.98 to -0.21] | N=124 (2 RCT's) SMD 0.38 (95% CI, 0.02 to 0.74) | | | | | | | | |

^a Authors were unable to do a sub-group analysis on the variable trial length because there was not enough data to make the analysis meaningful.

^b Combined estimate after the removal of studies with a high risk of bias in one or more of the following domains: allocation concealment, blinding of outcome assessors, or handling of outcome data.

^c Using only studies that did not have a high risk of bias in allocation concealment, blinding of outcome assessors, or in the handling of outcome data.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. Studievaraktighet. | Mobilitet | Balans | Muskelstyrka | Risk för systematiska fel (bias) |
|--------------------------|--------------|------------|--|---|---|--------------|----------------------------------|
| | | | Strength training | | N=39 (1 RCT) SMD 0.73 (95% CI, 0.08 to 1.38) | | |
| | | | 3D (Tai Chi) | N=112 (2 RCT's) SMD -0.35 (95% CI, -0.73 to 0.02) | N=159 (4 RCT's) SMD 0.96 (95% CI, 0.28 to 1.65; I ² =74%) | | |
| | | | <i>Test for subgroup differences:</i> | Chi ² =1.04, df=2 (P=0.59), I ² =0% | Chi ² =2.62, df=3 (P=0.45), I ² =0% | | |

CI = Confidence interval; N = Population; P = Probability; RCT = Randomised controlled trial; SMD = Standardised mean difference; SR = Systematic review.

Tabellering av inkluderade studier, fallincidens och antal som har fallit

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|-------------------------|---|---|---|---|--|---|
| Guirguis-Blake, 2018 [5] | SR Including 62 RCTs | Community dwelling adults age ≥65 who have an average or high risk of falling | I: Fall prevention interventions C: Placebo, minimal control (education via written materials, video or single lecture) care as usual Only reported one intervention arm and one control arm per study. Minimum follow-up 6 months | Fall rate Number of falls per person and year | Fall risk (fallers) Number of people who fall at least once | Low risk of bias (Robis/Assessed by SBU) Some concerns: English only; excludes studies that have a poor-quality rating, excludes studies conducted in countries that are not rated "very high" on the UN Human Development Index. | The review excludes studies conducted exclusively in special populations (including OP). Data for the following interventions are reported on SBU's website: medication review and environmental adaptation |
| | 21 RCTs | N=7297 Mean age: 68 to 88 years Women: 42% to 100% (6 RCTs) 12 RCTs recruited people with a high risk of falling Setting: Community, recruitment from | I: Single intervention: Exercise Gait, balance and functional training (17) Resistance training (13) Endurance (5) Tai Chi (3D) (3) Physical activity (5) Delivered to a group (15) or individually (5) | Follow-up 6 to 24 months N=4 663 (14 RCTs) IRR 0.87 (95% CI, 0.75 to 1.00; I ² =57.3%) | Follow-up 6-24 months N=4 926 (15 RCTs) RR 0.89 (95% CI, 0.81 to 0.97; I ² =43.9%) | 5 rated as good quality, 16 rated as fair quality (Assessed by the authors) | Data for the following interventions was not extracted: vitamin D (7 RCTs), psych (2 RCTs), and education (0 RCTs) as single interventions, multi-component (6 RCTs) and multifactorial (assess and refer or intervene, 26 RCTs). |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|---|---|--|--|---|---|
| | | community (12), hospitals or clinics (7), from insurance rolls (2) | Frequency from once per week to 6 times per week Duration 2 to 42 months Follow-up 6 to 60 months | | | | Data for exercise as a single intervention is partially redundant to data provided in Sherrington et al. Only outcomes that are not redundant are presented in the evidence tables (21 RCTs). |
| Sherrington, 2019 [1] | SR including 108 RCTs (9 cluster randomised studies) | N=19684 (81 RCTs, 9 cluster randomised studies) Mean age: 76 Women: 77% Setting: Community | I: Exercise as a single intervention for preventing falls | Fall rate (falls per person year) Follow-up 3 to 30 N=12981 (59 RCTs) IRR=0.77 (95% CI 0.71 to 0.83) | Fall risk (fallers) Follow-up 3 to 25 months N=13518 (63 RCTs) RR=0.85 (95% CI 0.81 to 0.89) | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) | Studies recruiting people with conditions that might affect balance (e.g. stroke, Parkinson's, dementia) were excluded from this review. The review included 108 studies in total, n=23407. We have not extracted the results from the 24 studies that compared different types of exercise (n=3707) or the 4 studies that focused on participants directly after hospital discharge (n=816). |
| | | | Subgroup analysis: type of exercise | | | | |
| | | | I: Balance and functional exercise C: No exercise | N=7920 (39 RCTs) IRR=0.76 (0.70, 0.81) | N=8288 (37 RCTs) RR=0.87 (0.82, 0.91) | | |
| | | | I: Resistance exercise C: No exercise | N=327 (5 RCTs) IRR=1.14 (0.67, 1.97) | N=163 (163 RCTs) RR=0.81 (0.57, 1.15) | | |
| | | | I: Tai Chi C: No exercise | N=2655 (7 RCTs) IRR=0.81 (0.67, 0.99) | N=2677 (8 RCTs) RR=0.80 (0.70, 0.91) | | |
| | | | I: Dance C: No exercise | N=522 (1) IRR=1.34 (0.98 to 1.83) | N=522 (1 RCT) RR=1.35 (0.83, 2.20) | | |
| | | | I: Motion (i.e. walking) C: No exercise | N=441 (2) IRR=1.14 (0.66 to 1.97) | N=441 (2 RCTs) RR=1.05 (0.71, 1.54) | | |
| | | | I: Multimodal exercise ^a C: No exercise | N=1374 (11 RCTs) IRR=0.66 (0.50 to 0.88) | N=1623 (17 RCTs) RR=0.78 (0.64, 0.96) | | |
| | | | Test for subgroup differences: | Chi ² = 17.18, df = 5 (P = 0.004), I ² = 70.9% | Chi ² =6.45, df=5 (p=0.26), I ² = 22.5% | | |
| Cameron, 2018 [6] | SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies) | N=40 374 (71 RCTs) Mean age: 83.5 years Women: 75.3% Setting: Care facilities | I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise as a single intervention (25 RCTs), medication review (12 RCTs), environment / assistive technology (0 RCTs) C: usual care or placebo Follow-up 3 to 24 months | | | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) The authors judge that most of the included trials were at a high risk of bias in at least one domain, blinding of participants and staff not feasible; | The review excludes studies recruiting participants post-stroke. Data for the following interventions are reported on SBU's web- |

^aMultimodal exercise refers to exercise programmes with more than one primary exercise category, based on the Prevention of Falls Network Europe (ProFaNE). The programmes often included as the primary intervention, gait, balance, and functional (task) training plus resistance training. The exercise programmes may also include secondary categories of exercise.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|--|--|--|--|---|---|
| | | N=2406 (17 RCTs, 4 cluster randomised studies) Setting: Care facilities | I: Any exercise | Fall rate Follow-up 3 to 12 months N=2002 (10 RCTs) IRR=0.93 (0.72 to 1.20) <i>Heterogeneity:</i> Tau ² =0.11, Chi ² =37.19, df=9 (p<0.0001), I ² =76% Incomplete data in 4 RCTs (n=130) | Fall risk (fallers) Follow-up 3 to 12 months N=2090 (10 RCTs) RR=1.02 (0.88 to 1.18) <i>Heterogeneity:</i> Tau ² =0.01, Chi ² =11.61, df=9 (p=0.24), I ² =23% Incomplete data in 1 RCT (n=110) | fracture risks and adverse events were poorly reported. | site: medication review and environmental adaptation We have not extracted data for the trials that compared two or more interventions. Data from the following interventions was not extracted: organizational (7 RCTs), vitamin D (8 RCTs), psychological interventions (2 RCTs), multifactorial interventions (assess and refer or intervene, 13 RCTs), or educational (0 RCTs). |
| | | | Subgroup: type of exercise | | | | |
| | | | I: Gait, balance, functional training | N=1347 (4 RCTs) IRR=0.96 (0.69 to 1.33) | N=1452 (5 RCTs) RR=1.02 (0.80 to 1.31) | | |
| | | | I: Whole body vibration | N=62 (1 RCT) IRR=0.96 (0.58 to 1.60) | N=62 (1 RCT) RR=0.88 (0.54 to 1.43) | | |
| | | | I: Multi-modal training | N=683 (6 RCTs) IRR=0.94 (0.60 to 1.47) | N=607 (4 RCTs) RR=1.07 (0.88 to 1.29) | | |
| | | | I: Tai Chi (3D) | | N=59 (1 RCTs) RR=0.60 (0.19 to 1.87) | | |
| | | | <i>Test for subgroup differences:</i> | Chi ² =0.01, df=2 (P=1.00), I ² =0% | Chi ² =1.40, df=3 (p=0.71), I ² =0% | | |
| Cameron, 2018 [6] | SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies) | N=97790 (24 RCTs) Mean age: 77.6 years Women: 51.7% Setting: Hospital | I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise in addition to normal physiotherapy (3 RCTs), medication review (1 RCT), environmental modification/assistive technology (6 RCTs), multifactorial interventions (i.e. intervention or referrals based on individual assessment of participant, 6 RCTs) C: Usual care or placebo Outcomes: Fall rate (5 RCTs), fallers/fall risk (3 RCTs), risk for fracture (2 RCTs), adverse events (4 RCTs) Trial length: 2 to 8 weeks | | | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) | The review excludes studies recruiting participants post-stroke. Data for the following interventions are reported on SBU's website: medication review, environmental adaptation We have not extracted data for the trials that compared two or more interventions. Data from the following interventions was not extracted: organizational (6 RCTs) educational |
| | | | I: Exercise | Fall rate Follow-up 2 to 4 weeks N=215 (2 RCTs) IRR=0.59 (0.26 to 1.34) | Fallers (fall risk) Follow-up 4 to 8 weeks N=83 (2 RCTs) RR=0.36 (0.14 to 0.93) | | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------|-------------------|---|--------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | | | | (2 RCTs), or psychological (0 RCTs). |
| Abbreviations: IQR, Interquartile range; IRR=Incidence rate ratio; MD = Mean difference; OP = osteoporosis; RCT = randomised controlled trial; RR=Risik Ratio; SMD = Standard mean difference; SR = systematic review. | | | | | | | |

Tabellering av inkluderade studier (fall-related injury: fractures, hospitalization, health care visits)

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Frakturförekomst (incidens, antal som har fått fraktur) | Skadligfall ^b | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|--|---|--|--|---|--|-----------|
| Guirguis-Blake, 2018 [5] | SR, 62 RCTs | Community dwelling adults age ≥65 who have an average or high risk of falling | I: Fall prevention interventions C: Placebo, minimal control, care as usual See above for details | Fracture rate (number of falls per person year) Fracture risk (number people who experience a fracture) At longest follow-up | Injurious fall rate number of falls resulting in an injury per person year Injurious fall risk (number of people who fell and hurt themselves) At longest follow-up | HR-QoL Composite scores only | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) See above for more details | See above |
| | 21 RCTs | N=7297 Mean age: 68 to 88 years 12 RCTs recruited people with a high risk of falling See above for more details | I: Exercise as a single intervention See above for details | Fracture rate Follow-up: 12 to 60 months N=2047 (3 RCTs) IRR=0.26 (95% CI, 0.07 to 0.97, n=72) IRR=0.92 (95% CI, 0.45 to 1.91, n=341) IRR=0.87 (95% CI, 0.63, 1.19, n=1635) | Injurious fall rate Follow-up: 12 to 60 months N=4622 (10) IRR=0.81 (95% CI, 0.73 to 0.90) Injurious fall risk Follow-up: 12 to 60 months N=2776 (5 RCTs) RR ranged from 0.61 (95% CI, 0.34 to 1.12) to 0.90 (95% CI, 0.78 to 1.05) | Follow-up: 6 to 12 months N=1179 (3) Tests: EQ-5D (0 to 1), SF-12 (0 to 100), Australian Quality of Life scale (0 to 1) Narrative: Mean changes baseline to follow-up generally small and not clinically meaningful, between group differences not statistically significant | | |
| Sherrington, 2019 [1] | SR including 108 RCTs (9 cluster randomised studies) | N=19684 (81 RCTs) Mean age: 76 years Women: 77% Setting: Community | I: Exercise as a single intervention for preventing falls C: Care as usual or an intervention not thought to effect fall rates | Fracture rate Number of fall related fractures sustained per person Fracture risk People experiencing one or more fall-related fracture at any site Follow-up 4 to 42 months N=4047 (10 RCTs) RR=0.73 (95% CI, 0.56 to 0.95) | | HR-QoL Total scores only (a higher score indicates a better quality of life) Follow-up 3 to 24 months Measured with SF-12 (3 RCTs), EQ-5D (4 RCTs), SF-36 (5 RCTs), QUALEFFO-41 (1 study), WHOQOL-BREF N=3172 (15 RCTs) SMD=0.02 (-0.14 to 0.18) | Low risk of bias (Robis) as above. | See above |
| | | | Subgroup analysis: type of exercise | | | | | |

^bInjurious falls refers to falls that result in injury, and usually refers to severe injuries, or those requiring medical attention, but can be minor injuries.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Frakturförekomst (incidens, antal som har fått fraktur) | Skadligfall ^b | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|---|---|---|--------------------------|--------------|---|--------------------------------|
| | | | I: Balance and functional exercise C: No exercise | N=2139 (7 RCTs) RR=0.44 (0.25 to 0.76) | | (1 study) | | |
| | | | I: Resistance exercise C: No exercise | N=73 (1 RCT) RR=0.97 (0.14 to 6.49) | | | | |
| | | | I: Tai Chi C: No exercise | | | | | |
| | | | I: Dance C: No exercise | | | | | |
| | | | I: Motion (i.e. walking) C: No exercise | N=97 (1 RCT) RR=0.66 (0.11 to 3.76) | | | | |
| | | | I: Multimodal exercise C: No exercise | N=1810 (3 RCTs) RR=0.85 (0.62 to 1.16) | | | | |
| | | | Test for subgroup differences: | Chi ² =4.22, df=3 (p=0.24), I ² =28.9% | | | | |
| Cameron, 2018 [6] | SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies) | N=40374 (71 RCTs) Mean age: 84 years Women: 75% Setting: Care facilities | I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise as a single intervention (25 RCTs), medication review (12 RCTs), environment/assistive technology (0 RCTs) C: Usual care or placebo Follow-up 3 to 24 months | | | | Low risk of bias See above for details | See above for general comments |
| | | N=2406 (17 RCTs, 4 cluster randomised) Setting: Care facilities | I: Exercise as a single intervention (functional training) | Follow-up 6 months N=183 (1 RCT) RR=0.88 (0.25 to 3.14) | | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning (alla kategorier), jämfört med kontroll

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt (referens) | Effekt M (SD) | Beräknad mellanskillnad | SMD (95 % KI)* | Evidensstyrka** | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------|---|--|---|--|--|
| Mobilitet , mätt med stoltest, TUG eller gånghastighet | 834 (12) [2] | | | SMD -0,53 (-0,70 till -0,37) | Ökad mobilitet ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ Heterogenitet (-) ² | Subgruppsanalysen visar ingen statistisk skillnad mellan typ av träning (balansträning och funktionell träning, Tai Chi, och multimodal träning). Studielängd 10 till 52 veckor |
| | Illustrativa värden ³ (30s STS): | M 15,5 (3,5) gånger | MD 1,85 (2,45 till 1,29) gånger (personen kan i snitt resa och sätta sig 2,5 till 1,3 gånger mer i 30 sekunder) | Studier med hög risk för snedvridning är borttagna Lägre tal gynnar träning | | | |
| Balans , mätt med tandemgång, FR, FSST eller enbenstående | 1 006 (17) [2] | | | SMD 0,64 (0,44 till 0,85) | Förbättrad balans ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ⁴ | Subgruppsanalysen visar ingen statistisk skillnad mellan typ av träning (balansträning och funktionell träning, Tai Chi, och multimodal träning). Studielängd 10 till 52 veckor |
| | Illustrativa värden ³ (FSST): | M -7,58 (1,54) sekunder | MD -0,99 (-0,68 till -1,31) sekunder (FSST görs i snitt 0,7 till 1,3 sekunder snabbare) | Högre tal gynnar träning | | | |
| Benmuskelstyrka mätt med 1-10 RM, TUG, TLS, stoltest eller maximal statisk styrka | 349 (6) [2] | | | SMD 2,02 (0,71 till 3,33) | Ökad muskelstyrka ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ⁵ Heterogenitet (-) ⁶ | Studielängd 12 till 52 veckor |
| | Illustrativa värden ³ (3 RM): | M 58,2 (18,1) kg | MD 36,56 (12,85 till 59,91) kg (personen kan pressa i snitt 13 till 60 kg mer med benen) | Högre tal gynnar träning | | | |
| Bålstyrka | 48 (2) [2] | | | | | | Studielängd 10 till 12 veckor |

* SMD, inklusive sensitivitetsanalyserna, är beräknad av översiktsförfattarna. Det är inte alltid tydligt vilka resultat översiktsförfattarna använde i metaanalysen när en studie rapporterade resultat för flera tester för ett utfall, eller när den rapporterade resultat vid flera tidpunkter.

** Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av översiktsförfattarnas bedömning av studiernas risk för snedvridning.

¹ Avdrag för risk för snedvridning: Resultaten baseras endast på studierna med låg till måttlig risk för snedvridning eftersom resultatet påverkades avsevärt när studierna med hög risk för snedvridning i en eller fler domäner räknades med (-0,72 (95% KI, -1,00 till -0,44)), dock var varken deltagare eller behandlare blindade i någon av studierna (omöjligt).

² Avdrag för heterogenitet: Resultaten har en statistisk heterogenitet I²=56 procent där några av studiernas konfidensintervall inte överlappar de andra och p-värdet indikerar att estimatet kan ha påverkats av slump, p=0,009, men samtliga punkttestimat visar en ökad mobilitet i interventionsgruppen, varav 8 var statistiskt säkerställda. Heterogeniteten minskar tillförlitligheten på punkttestimaten och konfidensintervallet.

³ Illustrativa värden beräknade av SBU från SD av medelvärdet i kontrollgruppen i den studie med lägst risk för snedvridning, alternativt den största studien med låg risk för snedvridning, i analysen (SMD x SD)

⁴ Avdrag för risk för snedvridning: Analys utan fem studier med hög risk för snedvridning i en eller flera domäner (till exempel på grund av brister randomiseringsförfarande, blindad utvärdering) ändrade inte slutsatsen i större omfattning (SMD 0,65 (95 % KI 0,41 till 0,89)), dock var varken deltagare eller behandlare blindade i någon av studierna (omöjligt).

⁵ Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och behandlare var inte blindade (omöjligt) och 2 av 6 studier har en hög risk för snedvridning inom nyckelområdena (randomiseringsförfarande och blindad utvärdering av utfall), och 2 har bristande rapportering i nyckelområdena.

⁶ Avdrag för heterogenitet: Det sammanvägda resultatet är baserat på flera små studier där interventioner och mått är olika; olikheten visar sig med en hög statistisk heterogenitet (I²=95 %), ett p-värde som indicerar att estimaten kan vara slumpmässiga (p<0,00001), och där konfidensintervallen av studieresultatet har en begränsad överlappning. Dock visar alla punkttestimaten på en ökning i benmuskelstyrka, som är statistiskt signifikant i alla studier utom en.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt (referens) | Effekt M (SD) | Beräknad mellanskillnad | SMD (95 % KI)* | Evidensstyrka** | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------|---|---------------|---|--|---|---|-------------------------------|
| | Illustrativa värden ³ (TLS): | M 46 (50) sek | MD 30 (0,5 till 59) sek (personen kan hålla vikterna 0,5 till 59 sekunder längre) | SMD 0,60 (95 % KI, 0,01 till 1,18) Högre tal gynnar träning | ⊕○○○ Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ⁷ Precision (-3) ⁸ | |
| Greppstyrka | 380 (4) [2] | | | SMD 0,43 (95 % KI, 0,18 till 0,67) Högre tal gynnar träning | Förbättring ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-2) ⁹ | Studielängd 16 till 52 veckor |
| | Illustrativa värden ³ (styrka) ¹⁰ : | M 25 (5,5) kg | MD 2,37 (0,99 till 3,69) kg | | | | |

(-) = Ett halvt avdrag, rundas ner; FR = Functional reach: hur långt man kan sträcka sig framåt med bibehållen balans; FSST = Four square step test: funktionellt balanstest där personen förflyttar sig mellan fyra rutor på golvet på tid; KI = Konfidensintervall; M = Mellanvärde; MD = Medelvärdeskilnad; RM = Maximal koncentrisk styrka efter antalet repetitioner; SD = Standardavvikelse; SMD = Standardiserade medelvärdeskilnad; Stoltest = Chair-stand test, alt. 30 sek chair-rise test, alt. sit-to-stand test (STS): antal uppresningar från stol utan att använda armar under 30 sekunder; Tandemgång = Gång med fötterna på linje med ena fotens häl mot andra fotens tår; TLS = Time loaded standing: ett test av statisk styrka i bål och övre extremitet där personen står med rakt utsträckta armar och håller i 1 kg vikt i varje hand; TUG = Timed up and go: tiden det tar att resa sig från stol, gå tre meter, vända, gå tillbaka och sätta sig.

⁷ Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och behandlare var inte blindade (omöjligt) och en av studierna har bristande rapportering i randomiseringsförfarande, men studierna bedöms ha låg risk för snedvridning i övriga domäner.

⁸ Avdrag för precision: Det sammanvägda resultatet är baserat på två mycket små studier vilket leder till ett mycket brett konfidensintervall med span på signifikant nytta till ingen effekt.

⁹ Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och behandlare var inte blindade (omöjligt) och en studie har hög risk för snedvridning inom nyckelområdena (randomiseringsförfarande och blindad utvärdering av utfall), och de 3 andra har bristande rapportering i randomiseringsförfarande.

¹⁰ Styrka mätt med Jamar dynamometer (kg).

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning som enkel fallförebyggande insats (alla kategorier), jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|---|--|--|--|--|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, 3 till 30 månader | | | | | | |
| | N=12 981 (59) Sherrington, Fairhall [1] | | | | | | |
| | Risk i hela studiepopulation ² : | 850 per 1 000 personer och år | 655 (604 till 706) per 1 000 personer och år | IRR=0,77 (0,71 till 0,83) | Färre fall per person och år ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av fysisk träning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall rekryterades eller inte, om deltagarna var under 75 år eller inte eller om träningen skedde i grupper eller individuellt. Däremot det kan vara möjligt att träning är mer effektiv på fallincidens om den levereras av vårdpersonal (IRR=0,69 (0,61 till 0,79)) jämfört med andra träningsinstruktörer (IRR=0,82 (0,75 till 0,90)). |
| | Risk över studier som rekryterade personer oavsett fallrisk ³ : | 605 per 1 000 personer och år | 466 (430 till 503) per 1 000 personer och år | | | | |
| Risk över studier som rekryterade personer med hög fallrisk ⁴ : | 1 200 per 1 000 personer och år | 924 (852 till 996) per 1 000 personer och år | | | | | |
| Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad mot äldre som bor i särskilt boende, uppföljning 3 till 12 månader | | | | | | | |
| | N=2 002 (10) [6] | | | IRR=0,93 (0,72 till 1,20) | ⊕○○○ Mycket låg | Risk för snedvridning (-) ⁵ Precision (-) ⁶ | Ytterligare 4 studier (n=130) angav data på ett sätt som inte kunde användas i metaanalysen som visade en minskad fallfrekvens. |

¹Översiktsförfattarna har inte dragit av även för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller fler områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och att flera studier bedömdes vara oklara i ett eller flera områden.

²Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

³Fallrisk över studier som rekryterade personer utan restriktion på deras fallrisk beräknades av studieförfattarna som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de 30 inkluderade studier där hög risk för fall inte var bland rekryteringskriterier (n=6 858).

⁴Fallrisk över studier som bara rekryterade personer med hög risk för fall beräknades av studieförfattarna som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de 29 inkluderade studier där hög risk för fall var ett rekryteringskriterium (n=6123).

⁵Avdrag för allvarlig risk för snedvridning på grund av att alla studier utom en hade hög risk för snedvridning i minst en domän, oftast blindning av utvärderare, och personal och deltagare var inte blindade i någon studie (omöjligt).

⁶Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som ligger utanför noll effekten till både fördel och nackdel för interventionen.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|---|---|--|--|---------------------|---|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | Låg fallrisk ⁹ : | 1 000 per 1 000 personer och år | 930 (720 till 1 200) per 1 000 personer och år | | | Heterogenitet (-) ⁷ Publikationsbias (-) ⁸ | En subgruppsanalys ger inget stöd för att olika typer av fysisk träning skiljer sig åt. |
| | Hög fallrisk ¹⁰ : | 3 500 per 1 000 personer och år | 3 255 (2 520 till 4 200) per 1 000 personer och år | | | | |
| Fysisk träning och sedvanlig fysioterapi som fallpreventionsinsats (alla kategorier) riktad mot äldre i sjukhusmiljö (jämfört med sedvanlig fysioterapi), 14 till 29 dagar | | | | | | | |
| | N=215 (2) [6] | | | | | | |
| | Låg fallrisk ¹² : | 1 300 per 1 000 personer och år | 767 (338 till 1 742) per 1 000 personer och år | IRR=0,59 (0,26 till 1,34) | ⊕○○○ Mycket låg | Risk för snedvridning (-1) ⁵ Precision (-2) ¹¹ | |
| | Måttlig fallrisk ¹³ : | 3 500 per 1 000 personer och år | 2 065 (910 till 4 690) per 1 000 personer och år | | | | |
| | Hög fallrisk ¹⁴ : | 6 000 per 1 000 personer och år | 3 540 (1 560 till 8 040) per 1 000 personer och år | | | | |
| | | | | | | | |
| | Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 4 till 12 månader | | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som | N=13 518 (63) [1] | | | RR=0,85 (0,81 till 0,89) | Minskning i antalet | Risk för snedvridning (-) ¹ | |

⁹Låg fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (17 studier; 1,07 avrundat till 1 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

⁷Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²- och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

⁸Översiktsförfattarna anser att det finns en hög risk för publikationsbias baserat på ett betydande asymmetri i trattploten (funnelplot).

¹⁰Hög fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens (18 studier; 3,69 avrundat till 3,5 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹¹Avdrag för precision: Population för liten för att kunna säkerställa en förändring i utfallet, konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

¹²Låg fallrisk baseras på medelfallfrekvens i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (7 studier; 1,27 avrundat till 1,3 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹³Måttlig fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade fallfrekvenser som ligger i mitten (7 studier; 3,23 avrundat till 3,5 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹⁴Hög fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens (7 studier; 6,33 avrundat till 6 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|---|---|---------------------------------------|--|--|---|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| faller minst en gång) | Risk i hela studiepopulation ¹⁵ : | 480 per 1 000 personer | 408 (389 till 428) per 1 000 personer | RR=1,02 (0,88 to 1,18) | Ingen effekt ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹⁸ Precision (-1) ¹⁹ Publikationsbias (-) ⁷ | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av fysisk träning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om deltagarna var under 75 år eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om träningen leddes av vårdpersonal eller inte. Analyser visar att den påvisade skillnaden i effekten mellan olika träningsformer är inte statistiskt säkerställd för fallrisk. |
| | Risk över studier som rekryterade personer oavsett fallrisk ¹⁶ : | 380 per 1 000 personer | 323 (308 till 339) per 1 000 personer | | | | |
| | Risk över studier som rekryterade personer med hög fallrisk ¹⁷ : | 500 per 1 000 personer | 425 (405 till 445) per 1 000 personer | | | | |
| Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i särskilt boende, 3 till 12 månader uppföljning | | | | | | | |
| | N=2 090 (10) ref [6] | | | | | | |
| | Låg fallrisk ²⁰ : | 250 per 1 000 personer | 255 (220 till 295) per 1 000 personer | | | | Ytterligare 1 studie med 2 interventionsgrupper (n=110) som angav data på ett sätt som inte kunde användas i metaanalysen visade ingen signifikant effekt på fallfrekvens. |
| | Måttlig fallrisk ²¹ : | 500 per 1 000 personer | 510 (440 till 590) per 1 000 | | | | Subgruppsanalys på vårdnivå visade inga stora skillnader i effekten. |
| | Hög fallrisk ²² : | 700 per 1 000 personer | 714 (616 till 826) per | | | | |

¹⁵Risk över alla inkluderade studier beräknades av studieförfattarna genom att ta antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i de samtliga studier som rapporterar utfallet.

¹⁶Fallrisk över studier som rekryterade personer utan restriktion på deras fallrisk beräknades av studieförfattarna med medianandel som föll i kontrollgrupperna i de 28 inkluderade studier där hög risk för fall inte var bland rekryteringskriterierna (n=6 347).

¹⁷Fallrisk över studier som bara rekryterade personer med hög risk för fall beräknades av studieförfattarna med medianandel som föll i kontrollgrupperna i de 35 inkluderade studier där hög risk för fall var ett rekryteringskriterium (n=7 171).

¹⁸Avdrag för risk för snedvridning: Personal och deltagare inte var blindade in någon studie (omöjligt) och bara 1 av studierna har blindat utvärderare tillräckligt (2 oklar och 7 hög risk för snedvridning i denna domän).

¹⁹Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till både fördel och nackdel för interventionen.

²⁰Låg fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (20 studier; 0,268 avrundat till 0,25 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²¹Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i 20 studier som anger att deltagarna har en måttlig risk för fall, eller inte beskriver populationen som hög risk för fall (20 studier; 0,539 avrundat till 0,5 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²²Hög fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i de 13 inkluderade studier med högst fallfrekvens eller som anger att deltagarna har en hög risk för fall (0,68 avrundat till 0,7 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|---|---|---|---|---|--|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | | | 1 000 personer | | | | |
| Fysisk träning och sedvanlig fysioterapi som fallpreventionsinsats (alla kategorier) riktad mot äldre i en sjukhusmiljö (jämfört med sedvanlig fysioterapi), 14 till 29 dagar | | | | | | | |
| | N=83 (2) [6] | | | | | | |
| | Låg fallrisk ²⁵ : | 30 per 1 000 personer | 11 (4 till 28) per 1 000 personer | RR=0,36 (0,14 till 0,93) | Minskning i antalet som ramlar ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Snedvridning (-1) ²³ Precision (-2) ²⁴ | |
| | Måttlig fallrisk ²⁶ : | 150 per 1 000 personer | 54 (21 till 140) per 1 000 personer | | | | |
| | Hög fallrisk ²⁷ : | 340 per 1 000 personer | 122 (48 till 316) per 1 000 personer | | | | |
| Frakturincidens (antal fallrelaterade frakturer per person år) | | | | | | | |
| | N=2 047 (3) [5] | | | | ⊕○○○ | | |
| | Incidens i studiepopulation ³² : | 870 per 1 000 personer och år | 670 (418 till 1079) per 1 000 personer och år | IRR=0,77 (0,48 till 1,24) ²⁸ | Mycket låg tillförlitlighet ²⁹ | Risk för snedvridning (-1) ³⁰ Precision (-2) ³¹ | |
| Frakturrisik (personer som fick) | | | | | | | |
| | N=4 047 (10) [1] | | | RR=0,73 (0,56 till 0,95) | Minskning | Risk för snedvridning (-) ¹ | |

²³Avdrag för risk för snedvridning: Resultaten baseras på 2 studier där gruppindelning av deltagarna var otillräckligt blindad i båda, och den största (viktade med 69%) hade ett stort bortfall, personal och deltagare inte var blindad in någon studie (omöjligt).

²⁴Avdrag för precision: Resultaten baseras på två mycket små studier med få deltagare som orsakar ett mycket brett konfidensintervall.

²⁵Låg fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i 10 av de inkluderade studierna som hade lägst fallrisk (0,034 avrundat till 0,03 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²⁶Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i de 7 studier som rapporterar en fallrisk som ligger närmast mitten, eller inte beskriver populationen som hög risk för fall (0,156 avrundat till 0,15 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²⁷Hög fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade den högsta fallrisken (6 studier; 0,340 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

²⁸Beräknad av SBU utifrån data angiven i Guirguis-Blake, 2018.

²⁹Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av data angiven i utvärderingsrapporten, och bedömning av risk för snedvridning enligt Sherrington, 2019, eftersom AHRQ-utvärderingsrapportförfattarna bedömer studiekvalitet och evidensstyrka med ett system som skiljer sig avsevärt från SBU:s metoder.

³⁰Avdrag för risk för snedvridning: 2 av de 3 inkluderade studierna redovisade resultaten ofullständigt och ingen studie var blindad (omöjligt).

³¹Avdrag för precision: Konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

³²Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studierna (median 0,87 fall per person och år, från 0,26 till 0,92). Median kommer från den största studien.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar | |
|---|---|---|--|--|---|---|---|--|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | | |
| ett fallrelaterade fraktur minst en gång) | Risk i hela studiepopulation ² : | 64 per 1 000 personer | 47 (36 till 61) per 1 000 personer | | ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Precision (-1) ³³ Publikationsbias (-) ⁷ | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av fysisk träning på antal äldre som faller och bryter ett ben om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om träningen leddes av vårdpersonal eller inte. | |
| | Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i särskilt boende, uppföljning 6 månader | | | | | | | |
| | N=183 (1 RCT) [6] | | | | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ³⁴ Precision (-2) ³⁵ Publikationsbias (-) ⁷ | | |
| | Risk i hela studiepopulation ³⁶ : | 42 per 1 000 personer | 37 (11 till 132) per 1 000 personer | RR=0,88 (0,25 till 3,14) | | | | |
| Incidens av skadliga fall | Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 till 60 månader (vid längst uppföljningstiden) | | | | | | | |
| | N=4 622 (10) [5] | | | | | | | |
| | Incidens i studiepopulation ³⁸ : | 360 per 1 000 personer och år | 292 (263 till 324) per 1 000 personer och år | IRR=0,81 (0,73 till 0,90) | Minskning ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet ²⁸ | Risk för snedvridning (-) ³⁷ | | |
| Risk för skadliga fall (antal personer som skadar sig i samband med ett fall) | Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 till 60 månader | | | | | | | |
| | N=2 776 (5) [5] | | | | | | | |
| | Risk i studiepopulation ⁴⁰ : | 260 per 1 000 personer | 224 (198 till 250) per 1 000 personer | RR 0,86 (0,76 till 0,96) | Minskning ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet ²⁸ | Risk för snedvridning (-1) ³⁹ | | |
| Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 3 till 24 månader | | | | | | | | |

³³Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och antalet händelser är för få för att man ska kunna vara säker på effekten.

³⁴Avdrag för snedvridning: Utvärderingen av utfall inte var blindad och varken personal eller deltagare var blindade (omöjligt), låg risk för snedvridning i de övriga domänerna.

³⁵Avdrag för precision: Resultatet baseras på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och antalet händelser är för få för att man ska kunna vara säker på effekten.

³⁶Risk i studiepopulation beräknades av studieförfattarna som medianfrakturrisik för kontrollgrupperna i alla inkluderade studier som rapporterar utfallet.

³⁷Risk för snedvridning: 4 studier hade hög risk för snedvridning i en eller flera domäner (2 använde retrospektiv bedömning av fall, och utvärderare var otillräckligt blindade i 1), flera studier har oklar risk för snedvridning i ett eller fler områden inklusive blindning av deltagare och personal (omöjligt), men resultaten påverkades inte avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller fler områden.

³⁸Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studier (median 0,36 fall per person och år, från 0,122 till 0,654).

³⁹Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och personal var inte blindade i någon av studierna (omöjligt), 3 av de inkluderade studierna hade låg eller oklar risk för snedvridning i samtliga domäner, 2 har hög risk för snedvridning på grund av ofullständig rapportering av utfallen men resultaten påverkas inte avsevärt av att ta bort dessa studier, 0,85 (0,72 till 1,00).

⁴⁰Risk i studiepopulationen beräknades av SBU genom att ta antalet händelser (361) genom antalet deltagare i kontrollergrupperna (1390) i de studierna som rapporterar utfallet.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|---------------------------------|--|----------------------------------|---|---|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| HR-QoL (mätt med den övergripande resultat av samtliga domäner (total summary scores), högre poäng betyder bättre livskvalitet) | N=3 172 (16) [1] | Mellanskillnad beräknad i använda skalor ⁴¹ : EQ-5D (skala 0 to 1 där 0 är sämst, 4 studier, 6 jämförelser): MD -0,0026 (95 % KI -0,0086 till 0,0034); MID=0,074 SF-36 (skala 0 till 100 där 0 är sämst, 5 studier): MD -0,36 (95 % KI -1,20 till 0,48); MID=3 till 5 | | SMD -0,03 (-0,10 till 0,04) ⁴² | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁴³ | Risk för snedvridning (-2) ⁴⁴ Heterogenitet (-1) ⁴⁵ | Baseras på övergripande resultat från flera skalor som mäter olika komponenter av livskvalitet. |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| <p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p> | | | | | | | |

⁴¹Författarna räknade illustrativa värden i de två mest använda skalorna: sammanslagen standardmedianavvikelse multiplicerat med standardavvikelsen i baslinjevärden av hela populationen i den största studien som använde den illustrerade skalan (0,086 för EQ-5D och 12,04 för SF-36).

⁴²Författarna angav resultaten från fast-effekt-modellen istället för randomiserad-effekt-modellen. Det ändrar inte slutsatsen men punktestimatet ändras till fördel för interventionen (SMD 0,02 (-0,14 till 0,18)).

⁴³Evidensgraderingen har ändrats av SBU med stöd av information från sammanställningen.

⁴⁴Avdrag för risk för snedvridning: Utfallet var självrapporterat och ingen studie rapporterade adekvat blindning för utvärdering av utfall livskvalitet (1 oklar risk och 14 hög risk); resultaten påverkades avsevärt när alla studier med hög risk för bias i något område togs bort.

⁴⁵Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²- och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna men kan vara orsakad av skillnader i mätinstrumenten.

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning, specifikt balans och funktionellträning som enkel fallförebyggandeinsats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|---|---|--|---|--|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 30 månader: | | | | | | |
| | N=7 920 (39) [1] | | | IRR=0,76 (0,70 till 0,81) | Minskning i fallfrekvens ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av balansträning och funktionell träning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, eller om träningen skedde i grupper eller individuellt. Däremot det kan vara möjligt att träning är mer effektiv på fallincidens om den levereras av vårdpersonal (IRR=0,67 (0,581 till 0,65)) jämfört med andra träningsinstruktörer (IRR=0,82 (0,75 till 0,90)). |
| | Risk i hela studiepopulation ² : | 850 per 1 000 personer och år | 646 (595 till 689) per 1 000 personer och år | | | | |
| | Risk i tränings-specifik studiepopulation ³ : | 930 per 1 000 personer och år | 707 (651 till 754) per 1 000 personer och år | | | | |
| Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende | | | | | | | |
| | N=1 347 (4 RCT:er) [6] | | | IRR=0,96 (0,69 till 1,33) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁴ | Risk för snedvridning (-) ⁵ Precision (-) ⁶ Heterogenitet (-) ⁷ | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, uppföljning 3 till 24 månader | | | | | | |
| | N=8 288 (37) [1] | | | RR=0,87 (0,82 till 0,91) | Färre faller ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av balansträning och funktionell träning på fallrisk om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om den leddes av vårdpersonal eller inte. |
| | Risk i hela studiepopulation ² : | 418 per 1 000 personer och år | 418 (394 to 437) per 1 000 personer och år | | | | |
| | Risk i tränings-specifik studiepopulation ³ : | 549 per 1 000 personer och år | 478 (451 to 500) per 1 000 personer och år | | | | |
| Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende | | | | | | | |

¹Översiktsförfattarna har inte dragit av för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i en eller fler områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och flera studier bedömdes ha en oklar risk för snedvridning i ett eller flera områden.

²Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

³Risk i tränings-specifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

⁴Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

⁵Risk för snedvridning: Varken deltagare, behandlare (omöjligt) eller utvärderare var blindade i någon av studierna och retrospektiv datainsamling orsakar en hög risk för snedvridning i 1 av de mindre studier (recall bias), och oklar risk i de andra 3.

⁶Avdrag för precision: Konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till både fördel och nackdel för interventionen.

⁷Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²- och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.⁸Risk för snedvridning: Varken deltagare, behandlare (omöjligt) eller utvärderare var blindade 4 av studierna (blindning av utvärderare i den 5:e bedömdes vara oklar), metod för att räkna fall bedömdes av översiktsförfattarna vara tillräckligt i 1 av de mindre studier, och oklar i de andra 4.

| Effektått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|--|---|----------------------------------|--|--|--|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | N=1 452 (5 RCT:er) ref [6] | | | RR=1,02 (0,80 till 1,31) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁴ | Risk för snedvridning (-2) ⁸ Precision (-1) ⁶ Heterogenitet (-) ⁷ | |
| Frakturrisik (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, uppföljning 6 till 30 månader | | | | | | |
| | N=2 139 (7) [1] | | | RR=0,44 (0,25 till 0,76) | Minskning ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ⁹ Precision (-1) ¹⁰ | |
| | Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | |
| | <p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boenden.</p> | | | | | | |

⁸Risk för snedvridning: Varken deltagare, behandlare (omöjligt) eller utvärderare var blindade 4 av studierna (blindning av utvärderare i den 5:e bedömdes vara oklar), metod för att räkna fall bedömdes av översiktsförfattarna vara tillräckligt i 1 av de mindre studier, och oklar i de andra 4.

⁹Risk för snedvridning: 4 studier bedömdes av översiktsförfattarna ha en hög risk av snedvridning i någon domän (varav 2 för otillräcklig utvärdering av frakturfrekvens), men om de tas bort ändras inte slutsatsen påtagligt (RR 0,25 (0,07 till 0,91); n=403, 3 studier), alla studier har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagarna och personal.

¹⁰Avdrag för precision: Små studier med få deltagare orsakar ett brett konfidensintervall och antalet händelser är för få för att man ska kunna vara säker på effekten.

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning: specifikt styrketräning som enkel fallförebyggande insats jämfört kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/-riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|--|---|---|---|-------------------------------------|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning: Subgrupp styrketräning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 4 till 12 månader: | | | | | | |
| | N=327(5) [1] | | | IRR=1,14 (0,67 till 1,97) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 850 per 1 000 personer och år | 969 (570 till 1675) per 1 000 personer och år | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 630 per 1 000 personer och år | 719 (423 till 1242) per 1 000 personer och år | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp styrketräning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 4 till 12 månader | | | | | | |
| | N=163 (2) [1] | | | RR=0,81 (0,57 till 1,15) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ⁵ Precision (-2) ⁶ | |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 480 per 1 000 personer | 389 (394 till 437) per 1 000 personer | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 864 per 1 000 personer | 700 (493 till 994) per 1 000 personer | | | | | |
| Frakturrisik (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp styrketräning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende | | | | | | |
| | N=73 (1) [1] | | | RR=0,97 (0,14 till 6,49) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ⁷ Precision (-3) ⁸ | Underlaget anses inte vara informativt på grund av de extremt få händelser (3 frakturer). |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 64 per 1 000 personer | 63 (9 till 416) per 1 000 personer | | | | |

¹Risk för snedvridning: Samtliga studier har bedömts ha en hög risk för snedvridning i minst en domän (inklusive ofullständig rapportering i 4 och retrospektiv rapportering av fall i 2), alla studier har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagarna och personal.

²Avdrag för precision: Resultatet baseras på få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminskning eller ökning i antalet fall.

³Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

⁴Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om styrketräning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

⁵Risk för snedvridning: Båda studierna har bedömts ha en hög risk för snedvridning i minst en domän (ofullständig rapportering i en och att fall rapportering var beroende av deltagarnas minne (recall bias) i 2), båda har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagare och personal.

⁶Avdrag för precision: Resultatet baseras på 2 studier med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

⁷Översiktsförfattarna har inte dragit av för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller flera områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och flera studier bedömdes ha en oklar risk för snedvridning i ett eller flera områden.

⁸Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/-riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|--|---|------------------------------------|--|---------------|----------------------|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 28 per 1 000 personer | 27 (4 till 182) per 1 000 personer | | | | |
| <p>Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.</p> <p>Fotnoter: * Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar. ** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen *** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p> | | | | | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning, specifikt tai chi[‡] som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE [†] | Kommentar |
|--|--|---|--|--|--|--|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning: Subgrupp tai chi (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 6 till 17 månader | | | | | | |
| | N=2 655 (7, 8 jämförelser) [1] | | | IRR=0,81 (0,67 till 0,99) | Minskning ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Heterogenitet (-1) ² | |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 850 per 1 000 personer och år | 689 (570 till 842) per 1 000 personer och år | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 1020 per 1 000 personer och år | 827 (684 till 1010) per 1 000 personer och år | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp tai chi (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 5 till 17 månader | | | | | | |
| | N=2 677 (8 RCT:er) [1] | | | RR=0,80 (0,70 till 0,91) | Minskning ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ⁵ | |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 480 per 1 000 personer | 384 (336 till 437) per 1 000 personer | | | | |
| | Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 437 per 1 000 personer | 350 (3306 till 398) per 1 000 personer | | | | |
| Fysisk träning: Subgrupp tai chi (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget särskilt boende | | | | | | | |
| | N=59 (1 RCT) [6] | | | RR=0,60 (0,19 till 1,87) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁶ | Risk för snedvridning (-2) ⁷ Precision (-3) ⁸ | |

¹Risk för snedvridning: Resultatet påverkas när studier med hög risk för snedvridning tas bort (n=2331, 6 jämförelser, IRR=0,92 (0,78 till 1,09)).

²Avdrag för heterogenitet: Punktestimaten i studierna inkluderar värden som kan innebära förminskning (6 studier) och ökning (2 studier) i fallincidens som reflekteras i det statistiska testet för heterogenitet (I²=74 %) som inte kunde förklaras med a priori subgruppsanalyser

³Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

⁴Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balanstövning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

⁵Översiktsförfattarna har inte dragit av för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller flera områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och att flera studier bedömdes vara oklara i ett eller flera områden.

⁶Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

⁷Risk för snedvridning: Studien har en hög risk för snedvridning i 4 domäner (indelning av deltagare, utvärdering av utfallet, retrospektiv rapportering av fall, och baslinjevärden är obalanserade).

⁸Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE [†] | Kommentar |
|---|------------------------------------|---|----------------------------------|--|---------------|----------------------------------|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| <p>Fotnoter:</p> <p>‡ Träningsformen är klassificerad som 3D träning av ProFaNE</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p> | | | | | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning: Dans‡ som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|--|--|--|---|-------------------------------------|---|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning: Subgrupp Dans (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 months | | | | | | |
| | N=522 (1) [1] | | | | | | |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 850 per 1 000 personer och år | 1 139 (833 to 1 556) per 1 000 personer och år | IRR=1,34 (0,98 till 1,83) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ Precision (-3) ² | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 800 per 1 000 personer och år | 1 072 (784 to 1 464) per 1 000 personer och år | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp Dans (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 månader | | | | | | |
| | N=522 (1 RCT) [1] | | | | | | |
| | Risk över alla inkluderade studier ³ : | 480 per 1 000 personer | 648 (399 to 1 056) per 1 000 personer | RR=1,35 (0,83 till 2,20) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ Precision (-3) ² | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 583 per 1 000 | 787 (484 till 1 283) per 1 000 personer | | | | | |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| <p>Fotnoter:</p> <p>‡ Träningformen är klassificerad som 3D träning av ProFaNE.</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p> | | | | | | | |

¹Risk för snedvridning: Studien har en oklar risk för snedvridning i flera områden inklusive blindning av deltagare och personal eftersom det inte är möjligt med fysisk träning.

²Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

³Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

⁴Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

Summering av effekt och evidensstyrka: Regelbunden fysisk motion som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/ riskreduktion (95 % KI) | Evidens- styrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|--|--|--|---|-------------------------------------|--|---------------------------------------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för intervent- ionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning: Subgrupp Regelbunden fysiskmotion (f.ex. promenad) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 till 24 månader | | | | | | |
| | N=441 (2) [1] | | | IRR=1,14 (0,66 till 1,97) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² Heterogenitet (-) ³ | Båda studierna utvärderar promenader. |
| | Risk i hela studiepopulation ⁴ : | 850 per 1 000 personer och år | 969 (561 till 1 675) per 1 000 personer och år | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁵ : | 670 per 1 000 personer och år | 764 (443 till 1 320) per 1 000 personer och år | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp Regelbunden fysiskmotion som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 till 24 månader | | | | | | |
| | N=441 (2) [1] | | | RR=1,05 (0,71 till 1,54) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² Heterogenitet (-) ³ | Båda studierna utvärderar promenader. |
| | Risk i hela studiepopulation ⁴ : | 480 per 1 000 personer | 504 (341 till 740) per 1 000 personer | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁵ : | 374 per 1 000 personer | 393 (266 till 576) per 1 000 personer | | | | | |
| Frakturrisik (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång) | Fysisk träning: Subgrupp regelbunden fysiskmotion (f.ex. promenad) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 till 24 månader | | | | | | |
| | N=97 (1) [1] | | | RR=0,66 (0,11 till 3,76) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ⁶ Precision (-3) ⁷ | Studien utvärderar promenader. |
| | Risk i hela studiepopulation ⁴ : | 64 per 1 000 personer | 3 (7 till 241) per 1 000 personer | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁵ : | 84 per 1 000 personer | 55 (9 till 316) per 1 000 personer | | | | | |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| Fotnoter: * Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt | | | | | | | |

¹Risk för snedvridning: Resultaten baseras på 2 studier varav 1 har en hög risk för snedvridning i flera domäner; resultaten påverkas när studien med högrisk för snedvridning tas bort (IRR=0,88 (0,59 till 1,30) n=339, 1 studie).

²Avdrag för precision: Resultatet baseras på 2 studier med få deltagare som orsakar ett mycket brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

³Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²- och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna (1 studie visar en förebyggande effekt och 1 studie visar en skadlig effekt).

⁴Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

⁵Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

⁶Risk för snedvridning: Studien har en hög risk för snedvridning i flera domäner (blindning av deltagare, personal och utvärderare av utfallet, och ofullständig rapportering av utfallen).

⁷Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/ riskreduktion (95 % KI) | Evidens- styrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|------------|------------------------------------|---|--|---|--------------------|----------------------|--|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för intervent- ionen | | | | |
| | | | | | | | <p>men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p> |

Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning: subgrupp fysisk träning med inslag av flera typer av träning som fallförebyggande insats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|---|---|--|--|---|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen** | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 25 månader | | | | | | |
| | N=1 374 (11) [1] | | | IRR=0,66 (0,50 till 0,88) | Minskning i fallfrekvens ⊕⊕⊕ Måttlig tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-) ¹ Heterogenitet (-) ² | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av kombinationsträning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om den leddes av vårdpersonal eller inte. |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 850 per 1 000 personer och år | 561 (425 till 748) per 1 000 personer och år | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 1 180 per 1 000 personer och år | 779 (590 till 1039) per 1 000 personer och år | | | | | |
| | Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende, 3 till 25 månader | | | | | | |
| | N=683 (6 RCT:er) [6] | | | IRR=0,94 (0,60 till 1,47) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁵ | Risk för snedvridning (-) ⁶ Precision (-) ⁷ Heterogenitet (-) ⁸ | Faber 2006 functional walking + 3D Irez 2011 pilates + stretching + resistance Kovacs 2013 strength bal resistance walking plus OP exercise program Mulrow 1994 gait, balance and co-ordination + strength/resistance + flexibility Rosendahl 2008 leg strength, postural stability, and gait ability. Schoenfelder ankle strength and walking. |
| | Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 25 månader | | | | | | |
| | N=1 623 (17) [1] | | | RR=0,78 (0,64 till 0,96) | | Risk för snedvridning (-) ⁹ | |

¹Översiktsförfattarna har inte dragit av även för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller flera områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och att flera studier bedömdes ha en oklar risk för snedvridning i ett eller flera områden.

²Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²- och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

³Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

⁴Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

⁵Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

⁶Risk för snedvridning: Samtliga studier bedömdes av översiktsförfattarna ha en hög risk av snedvridning i minst en domän (3 blindning av utfalls utvärdering, 2 obalans vid baslinjen, 2 har använt retrospektiv datainsamling baserat på deltagarnas minne).

⁷Avdrag för precision: Populationen är liten och konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till både fördel och nackdel för interventionen.

⁸Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²- och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

⁹Risk för snedvridning: De flesta studier (13) har ett eller flera områden som bedöms av översiktsförfattarna ha hög risk för bias. Resultatet påverkas när studier med hög risk för snedvridning tas bort (n=518, 4 studier, IRR=0,84 (0,69 till 1,02)), och alla studier har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagare och personal.

| Effektått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|---|--|---|---------------------------------------|--|--|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen** | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | Risk i hela studiepopulation ³ : | 480 per 1 000 personer | 375 (308 till 461) per 1 000 personer | RR=1,07 (0,88 till 1,29) | Ingen effekt ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁵ | Risk för snedvridning (-1) ¹⁰ Precision (-2) ⁷ | Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av kombinationsträning på fallrisk om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om den leddes av vårdpersonal eller inte. |
| | Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 374 per 1 000 personer | 296 (243 till 364) per 1 000 personer | | | | |
| | Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende | | | | | | |
| | N=607 (4 RCT:er) [6] | | | | | | |
| Frakturrisk (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång) | Fysisk träning: kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 25 månader | | | | | | |
| | N=1 810 (3) [1] | | | RR=0,85 (0,62 till 1,16) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹¹ Precision (-2) ¹² | |
| | Risk i hela studiepopulation ³ : | 64 per 1 000 personer | 55 (40 till 75) per 1 000 personer | | | | |
| Risk i träningspecifik studiepopulation ⁴ : | 17 per 1 000 personer | 9 (1 till 92) per 1 000 personer | | | | | |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| <p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p> | | | | | | | |

¹⁰Risk för snedvridning: Samtliga studier bedömdes av översiktsförfattarna ha en hög risk av snedvridning i en domän (2 blindning av utfalls utvärdering, 1 obalans vid baslinjen, 1 retrospektiv datainsamling).

¹¹Risk för snedvridning: Alla 3 studier har bedömts av översiktsförfattarna ha en hög risk för snedvridning i minst en domän (ofullständig rapportering i alla 3 studier, och blindning i utvärdering av fraktur i 1 studie); den största studien (viktad med 97,2 %) har en låg risk för snedvridning från deras sätt att rapportera frakturer, men hög risk på grund av ofullständig rapportering av resultaten och en oklar risk för blindning för att varken deltagare eller personal var blindade (omöjligt).

¹²Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära både förminskning och ökning i antal som får ett fallrelaterade fraktur; resultatet domineras av endast en studie (viktad med 97,2 %).

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"(Mesh) or "Osteoporotic Fractures"(Mesh) or "Bone Density"(Mesh) or "Hip Fractures"(Mesh) or "Spinal Fractures"(Mesh) or "Accidental Falls"(Mesh) | 125278 |
| bone densit*(Title) or bone densit*(Other Term) or bone mineral densit*(Title) or bone mineral densit*(Other Term) or bone loss*(Title) or bone loss*(Other Term) or decalcification(Title) or decalcification(Other Term) or fall(Title) or fall(Other Term) or falls(Title) or falls(Other Term) or falling(Title) or falling (Other Term) or "accidental fall*" (Title) or "accidental fall*" (Other Term) or "fragility fracture*" (Title) or "fragility fracture*" (Other Term) or "hip fracture*" (Title) or "hip fracture*" (Other Term) or "femoral neck fracture*" (Title) or "femoral neck fracture*" (Other Term) or "trochanteric fracture*" (Title) or "trochanteric fracture*" (Other Term) or "intertrochanteric fracture*" (Title) or "intertrochanteric fracture*" (Other Term) or "subtrochanteric fracture*" (Title) or "subtrochanteric fracture*" (Other Term) or "osseous densit*" (Title) or "osseous densit*" (Other Term) or osteoporo*(Title) or osteoporo*(Other term) or osteopenia*(Title) or osteopenia*(Other Term) or spine fracture*(Title) or spine fracture*(Other Term) or spinal fracture*(Title) or spinal fracture*(Other Term) or "slip and fall"(Other Term) or "slip and fall"(Title) or "fall and slip"(Title) or "fall and slip"(Other Term) or vertebra fracture*(Title) or vertebral fracture*(Title) or vertebra fracture*(Other Term) or vertebral fracture*(Other Term) | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*(Title/Abstract) or bone mineral densit*(Title/Abstract) or bone loss*(Title/Abstract) or decalcification(Title/Abstract) or fall(Title/Abstract) or falls(Title/Abstract) or falling(Title/Abstract) or "accidental fall*" (Title/Abstract) or "fragility fracture*" (Title/Abstract) or "hip fracture*" (Title/Abstract) or "femoral neck fracture*" (Title/Abstract) or "trochanteric fracture*" (Title/Abstract) or "intertrochanteric fracture*" (Title/Abstract) or "subtrochanteric fracture*" (Title/Abstract) or "osseous densit*" (Title/Abstract) or osteoporo*(Title/Abstract) or osteopenia*(Title/Abstract) or spine fracture*(Title/Abstract) or spinal fracture*(Title/Abstract) or "slip and fall"(Title/Abstract) or "fall and slip"(Title/Abstract) or vertebra fracture*(Title/Abstract) or vertebral fracture*(Title/Abstract))) NOT medline(sb) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic(sb) | 353687 |
| Limits | |
| ((animals (MeSH) NOT humans (MeSH)) OR (rat(Title/Abstract) OR rats(Title/Abstract) OR mouse (Title/Abstract) OR mice (Title/Abstract) OR murine (Title/Abstract) OR rodent (Title/Abstract) OR rodents (Title/Abstract) OR hamster (Title/Abstract) OR hamsters (Title/Abstract) OR pig (Title/Abstract) OR pigs (Title/Abstract) OR pORcine (Title/Abstract) OR rabbit (Title/Abstract) OR rabbits (Title/Abstract) OR animal (Title/Abstract) OR animals (Title/Abstract) OR canine (Title/Abstract) OR canines (Title/Abstract) OR dog (Title/Abstract) OR dogs (Title/Abstract) OR cats (Title/Abstract) OR cow (Title/Abstract) OR bovine (Title/Abstract) OR sheep(Title/Abstract) OR ovine(Title/Abstract) OR monkey(Title/Abstract) OR monkeys(Title/Abstract))) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

(MeSH) = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

(MeSH:NoExp) = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

(MAJR) = MeSH Major Topic

(TIAB) = Title or abstract

(TI) = Title

(AU) = Author

(OT)= Other term

(TW) = Text Word

Systematic(SB) = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM 10 April 2019
 Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|---------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 132731 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or accidental fall*[Title] or accidental fall*[Other Term] or fragility fracture*[Title] or fragility fracture*[Other Term] or hip fracture*[Title] or hip fracture*[Other Term] or femoral neck fracture*[Title] or femoral neck fracture*[Other Term] OR trochanteric fracture*[Title] or trochanteric fracture*[Other Term] or intertrochanteric fracture*[Title] or intertrochanteric fracture*[Other Term] or subtrochanteric fracture*[Title] or subtrochanteric fracture*[Other Term] or osseous densit*[Title] or osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 92318 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or accidental fall*[Title/Abstract] or fragility fracture*[Title/Abstract] or hip fracture*[Title/Abstract] or femoral neck fracture*[Title/Abstract] or trochanteric fracture*[Title/Abstract] or intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 36999 |
| <i>1 OR 2 OR 3</i> | <i>183039</i> |
| Combined sets, limited to systematic reviews, humans, languages | |
| 4 AND systematic[SB] | 2181 |
| 5 NOT ((animals[MeSH] NOT humans[MeSH]) | 2171 |
| 6 AND (english[la] OR swedish[la] OR danish[la] OR norweigan[la]) | 2131 |
| 7 AND Filters activated: Publication date from 2018/02/01 | 483 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews (updated after first search date)

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018
Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| (danish)/lim OR (english)/lim OR (norwegian)/lim OR (swedish)/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de = Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier 10 April 2019
 Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 127,089 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 134,720 |
| 1 OR 2 | 171,362 |
| Combined sets: limited to systematic review, humans, languages | |
| 3 AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab) | 4,527 |
| 4 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 4,499 |
| 5 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 4,119 |
| 5 AND [1-2-2018]/sd | 837 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| (mh "Osteoporosis") or (mh "Osteoporotic Fractures") or (mh "Bone Density") or (mh "Hip Fractures") or (mh "Spinal Fractures") or (mh "Accidental Falls") | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

(mh) = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

(mh ^) = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 10 April 2019 (CDSR)
Title: osteoporosis- systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8795 |
| ("bone density" or "bone mineral density" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall" or "accidental falls" OR "accidental falling" or "fragility fracture" or "fragility fractures" or "hip fracture" or "hip fractures" or "femoral neck fracture" or "femoral neck fractures" or "trochanteric fracture" OR "trochanteric fractures" or "intertrochanteric fracture" or "intertrochanteric fractures" or "subtrochanteric fracture" or "subtrochanteric fractures" or "osseous density" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture" or "spine fractures" or "spinal fracture" or "spinal fractures" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture" or "vertebral fractures"):ti,kw | 21226 |
| 1 OR 2 | 21230 |
| Combined sets | |
| 3 | CDSR/101 |
| Limits: with Cochrane Library publication date from Feb 2018 to Apr 2019 | |
| | CDSR/8 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 10 April 2019
 Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|---------------|
| Population: Osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 132668 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,kw. | 90585 |
| <i>1 OR 2</i> | <i>157898</i> |
| Combined sets, limited to systematic reviews, languages | |
| 3 AND systematic review[SB] | 5150 |
| 3 AND meta-analysis/ | 1457 |
| <i>4 OR 5</i> | <i>5154</i> |
| 6 limited to (danish or english or norwegian or swedish) | 4739 |
| 7 limited to (yr="2018 -Current") | 429 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- .ab. =Abstract
- .ab,ti. = Abstract or title
- .af.= All fields
- Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
- .sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
- .ti. = Title
- / = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
- * = Focus (if found in front of a MeSH-term)
- * or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
- .mp=text, heading word, subject area node, title

Cinahl via EBSCO 10 April 2019
Title: osteoporosis -systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| (MH "Osteoporosis") OR (MH "Osteoporotic Fractures") OR (MH "Bone Density") OR (MH "Hip Fractures+") OR (MH "Spinal Fractures+") OR (MH "Accidental Falls") | 56,822 |
| TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*") | 36,907 |
| 1 OR 2 | 65,739 |
| Study type: systematic review | |
| MH "Systematic Review" OR ZT "systematic review" OR MH "Meta Analysis" OR ZT "meta analysis" | 108,478 |
| (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*)) | |
| 4 OR 5 | |
| Combined sets & limits | |
| 3 AND 6 | 2,743 |
| 7 AND Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 2,670 |
| 8 AND Limiters - Published Date: 20180101-20191231 | 351 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Sherrington, C, Fairhall, NJ, Wallbank, GK, Tiedemann, A, Michaleff, ZA, Howard, K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; (1).
2. Varahra, A, Rodrigues, IB, MacDermid, JC, Bryant, D, Birmingham, T. Exercise to improve functional outcomes in persons with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018; 29(2):265-86.
3. FYSS, A-C, Grahn Kronhed, Eva L. Ribom. Fysisk aktivitet vid osteoporos Detta FYSS-kapitel är skrivet på uppdrag av Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA)
4. Lamb, SE, Jørstad-Stein, EC, Hauer, K, Becker, C. Development of a Common Outcome Data Set for Fall Injury Prevention Trials: The Prevention of Falls Network Europe Consensus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(9):1618-22.
5. Guirguis-Blake, JM, Michael, YL, Perdue, LA, Coppola, EL, Beil, TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 319(16):1705-16.
6. Cameron, ID, Dyer, SM, Panagoda, CE, Murray, GR, Hill, KD, Cumming, RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (9).
7. Gillespie, LD, Robertson, MC, Gillespie, WJ, Sherrington, C, Gates, S, Clemson, LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (9):CD007146.
8. Lamb, SE, Becker, C, Gillespie, LD, Smith, JL, Finnegan, S, Potter, R, et al. Reporting of complex interventions in clinical trials: development of a taxonomy to classify and describe fall-prevention interventions. *Trials*. 2011; 12:125-.
9. Cameron, ID, Gillespie, LD, Robertson, MC, Murray, GR, Hill, KD, Cumming, RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (12).
10. Verheyden, G, Weerdesteijn, V, Pickering, RM, Kunkel, D, Lennon, S, Geurts, ACH, et al. Interventions for preventing falls in people after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (5).
11. Hopewell, S, Adedire, O, Copey, BJ, Boniface, GJ, Sherrington, C, Clemson, L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (7).
12. Naseri, C, Haines, TP, Etherton-Bear, C, McPhail, S, Morris, ME, Flicker, L, et al. Reducing falls in older adults recently discharged from hospital: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018.

Rad: O2:5

Tillstånd: Hög risk för fall hos äldre

Åtgärd: Fallpreventiva åtgärder

Miljö: Eget boende, särskild boende, sjukhusmiljö

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Risken att falla ökar för äldre personer, särskilt under vardagliga aktiviteter som promenader. Hög ålder innebär ofta en försämring av balans och syn, vilket ökar risk för fall. I Sverige drabbas cirka 17 000 äldre per år av höftfrakturer och minst 1 500 dör till följd av fallolyckor. Cirka 40 procent av dem som fått en höftfraktur kan inte återgå till sitt ursprungliga boende vilket kan leda till social isolering och försämrad livskvalitet. Med ordinarie boende menas hemmet eller seni-orboende där vård och rehabilitering inte ingår. Fallpreventiva åtgärder som sammanfattats här är fysisk träning (balansträning, tai chi, dans, promenad, styrketräning), anpassning av boendemiljön och läkemedelsgenomgång. Med anpassning av boendemiljön avses hembesök för att identifiera och åtgärda fallrelaterade risker i hemmet.

Hur allvarligt är tillståndet?

- Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.
- Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Anpassning av boendemiljön

Det går inte att bedöma vilken effekt en anpassning av hemmiljön som fallpreventionsinsats har på antalet fall per person och år, eller på antalet personer som faller minst en gång, antalet skadliga fall per person och år samt på livskvalitet jämfört med ingen anpassning för äldre som bor i eget boende.

Det går inte att bedöma vilken effekt en anpassning av boendemiljön som fallpreventionsinsats har på antalet fall per person och år jämfört med ingen anpassning för äldre i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt en anpassning av sjukhusmiljön som fallpreventionsinsats har på antalet fall per person och år eller på antalet äldre sjukhuspatienter som faller minst en gång jämfört med ingen anpassning för äldre intaga på sjukhus (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt en anpassning av sjukhusmiljön som fallpreventionsinsats har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år, på antalet äldre patienter som faller och bryter ett ben minst en gång eller på livskvalitet jämfört med ingen anpassning för äldre intaga på sjukhus.

Läkemedelsgenomgång

Det går inte att bedöma effekten av läkemedelsgenomgång som fallpreventionsinsats har på antalet fall per person och år, antalet personer som faller minst en gång eller faller och skadar sig

minst en gång jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i eget boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av läkemedelsgenomgång som fallpreventionsinsats har på antalet fall per person och år, antalet äldre som faller minst en gång och antalet äldre som faller och bryter ett ben minst en gång jämfört med sedvanlig vård för äldre i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av läkemedelsgenomgång som fallpreventionsinsats har på antalet äldre sjukhuspatienter minst en gång som faller eller antalet fall per person och år jämfört med sedvanlig vård för äldre intagna på sjukhuset (mycket låg tillförlitlighet).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

Cameron och medförfattarna anger att 29 studier rapporterade oönskade effekter, men det framkom inte om dessa var systematiskt insamlade. Få allvarliga oönskade effekter rapporterades, och de mindre allvarliga var de oftast lika vanliga i både interventions- och kontrollgrupperna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter: en som handlar om fallpreventionsinsatser för äldre som bor i eget boende {Guirguis-Blake, 2018 #1582} och en som handlar om fallpreventionsinsatser för äldre i särskilt boende och äldre intagna på sjukhus {Cameron, 2018 #1741}. De systematiska översikterna valdes ut eftersom de var de senast publicerade, mest omfattande som svarade på frågeställningarna.

Översikten av Cameron och medförfattarna är en uppdatering av en tidigare Cochrane översikt om fallprevention för äldre i särskildboende eller som var intagna på sjukhus {Cameron, 2018 #1741; Cameron, 2012 #2122}.

Översikten omfattar 95 randomiserade kontrollerade studier med 138 164 deltagare, varav 45 var kluster randomiserade. Studierna genomfördes i 23 olika länder, inklusive sju från Norden. Cameron och medförfattarna inkluderade 10 studier som hade rekryterat deltagare med endast kognitiva svårigheter. En studie rekryterade bara patienter med höftfrakturer. Studier som hade rekryterat personer efter stroke exkluderades eftersom detta redan fanns publicerat av samma redaktion {Verheyden, 2013 #2123}. Populationen på särskilt boenden ansågs vara mycket olik de som var intagna på sjukhus, därför sammanställde författarna studieresultaten från de två miljöer separat.

I sammanställningen av effekter av fallförebyggande åtgärder riktad mot äldre som bor i ett särskilt boende ingår 71 randomiserade kontrollerade studier som randomiserade 40 374 deltagare, varav 75,3% var kvinnor och medelålder var 83,5 år. Sjutton studier skedde i ett boende där individerna var i behov av en hög vårdnivå. Detta innefattade både medicinskvård från utbildad vårdpersonal (oftast legitimerade sjuksköterskor och undersköterskor) och hjälp med personligvård. Sjutton studier var utförda på intermediära vårdboenden där invånare behövde mindre omfattande vård. Denna vård bestod huvudsakligen av hjälp eller stöd med personvård. I 37 studier fick individerna intermediär till hög nivå av vård.

I sammanställningen av effekter av fallförebyggande åtgärder riktad mot äldre i sjukhuset ingår 24 randomiserade kontrollerade studier som randomiserade 97 790 deltagare, varav 51,6% var kvinnor och medelåldern var 77,6 år. I 10 studier var deltagarna i behov av akutsjukhusvård och i 12 studier rehabiliteringsvård. I 2 studier var patienterna både i akut- och rehabiliteringssjukhusmiljöer. Studier som skedde på akutmottagningar eller i öppenvård exkluderades.

För att inkluderas måste studien ha undersökt någon fallpreventionsinsats jämfört med kontroll eller med en annan fallpreventionsinsats. Översiktsförfattarna har även inkluderat interventioner som riktades mot vårdpersonal i sjukhusmiljöer om effekten mättes på äldre patienter. För att underlätta sammanställningen, översiktsförfattarna klassificerade interventionerna enligt förslaget framtagen av ProFaNE {Lamb, 2011 #2124;Lamb, 2005 #1623}. Bara resultaten som handlar om fysisk träning, läkemedelsgenomgångar, och miljöanpassning jämfört med kontroll och redovisas här.

De flesta kontrollgrupperna fick sedvanligvård som kan ha påverka fallrisk eller fallincidens eftersom fallprevention ingår som en basrutin i de flesta vårdenheter och särskilda boenden. Enligt översiktsförfattarna var sedvanligvård ofta otillräckligt beskrivit vilket försvårar bedömningen av effektskillnaden.

Studier behövde ha rapporterat fallincidens (antal fall per person och år) eller fallrisk (antal deltagare som föll) som primärt utfall för att inkluderas i översikten. Översiktsförfattarna extraherade och rapporterade även fallrelaterad frakturrisik (dvs antal deltagare som föll och bröt ett ben), och oönskade effekter samt noterade de hälsoekonomiska utfallen. Alla utfall utom de hälsoekonomiska utfallen redovisas här.

Översiktsförfattarna sammanställde resultaten eller rapporterade bara en interventionsgrupp när studier hade flera interventionsgrupper. Subgruppsanalyser gjordes på resultat från populationer med eller utan kognitiva svårigheter vid studiens start, och på vårdnivåerna.

Rapporten av Guirguis-Blake och medförfattarna är en utvärderingsrapport om fallprevention för äldre som bor i eget boende som gjordes på uppdrag av AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) {Guirguis-Blake, 2018 #1582}.

Rapporten omfattar 62 randomiserade kontrollerade studier med 35 058 deltagare. Studier som rekryterade personer med neurologiska störningar såsom Parkinsons, demens, eller stroke eller andra specifika diagnoser inklusive osteoporos exkluderades. När vi undersöker de exkluderade studierna visar det sig att sju studier som rekryterade personer med benskörhet har exkluderats varav ingen handlar om läkemedelsutsättning eller miljöanpassning.

För att inkluderas i översikten måste studien ha undersökt någon fallpreventionsinsats jämfört med placebo eller kontroll. Rapporten utvärderar sju olika interventions typer som även i denna rapport grupperades enligt systemet framtaget av ProFaNE {Lamb, 2011 #2124;Lamb, 2005 #1623} varav vi redovisar läkemedelsutsättning, och miljöanpassning här.

För att inkluderas i utvärderingen studierna måste rapportera fall (incidens eller risk), skadligfall^a (som incidens eller risk), eller fallrelaterade mortalitet med minst 6 månaders uppföljning. Rapportförfattarna analyserade bara studieresultaten för den senaste tidpunkten. Om studien hade flera interventionsgrupper redovisades bara den intervention som var den mest intensiv.

En av de mest refererade översikterna inom området ska inte längre uppdateras i sin helhet enligt dokumentets kommentarer {Gillespie, 2012 #73}, men har exkluderats eftersom det har kommit uppdateringar från samma redaktion till flera delar i översikten. SBU har identifierat en annan relaterade översikt med låg risk för bias som kan vara av intresse. Den handlar om komplexa (det vill säga som innefattar flera moment, oftast någon form av fysisk träning) och multifaktoriella (det vill säga som erbjuder deltagarna olika åtgärder baserat på en bedömning av individens risk för fall) fallpreventionsinsatser riktade till äldre som bor i eget boende {Hopewell, 2018 #1738}.

^a Skadligfall är ett samlingsbegrepp som innefattar mindre allvarliga skador såsom skärsår och blåmärken till benbrott och andra skador som kräver ett vårdbesök eller sjukhusintagning.

Vidare finns det en systematisk översikt av fallpreventionsinsatser riktade till äldre som bor i eget boende direkt efter en sjukhusvistelse {Naseri, 2018 #2045} som var utanför frågeställningen men kan vara av intresse inom fältet.

Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

Cameron och medförfattarna identifierade 31 pågående studier som undersöker någon fallpreventionsinsats riktad till äldre som bor på särskilt boende eller äldre patienter intagna på sjukhus.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt en anpassning av hemmiljön som fallpreventionsinsats har på antalet personer som faller och skadar sig eller bryter ett ben minst en gång eller på antalet fallrelaterade frakturer per person och år jämfört med ingen anpassning för äldre som bor i eget boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt en anpassning av boendemiljön som fallpreventionsinsats har på antalet personer som faller minst en gång, som faller och bryter ett ben minst en gång, på antalet fallrelaterade frakturer per person och år eller på livskvalitet jämfört med ingen anpassning för äldre i särskilt boende.

Det saknas studier för att bedöma effekten av läkemedelsgenomgång som fallpreventionsinsats har på antalet fallrelaterade frakturer och antalet skadliga fall per person och år, antalet personer som faller och bryter ett ben minst en gång och på livskvalitet jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i eget boende.

Det saknas studier att bedöma effekten av läkemedelsgenomgång som fallpreventionsinsats har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år och livskvalitet jämfört med sedvanlig vård för äldre i särskilt boende.

Det saknas studier för att bedöma effekten av läkemedelsgenomgång som fallpreventionsinsats har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år, antalet äldre sjukhuspatienter som faller och bryter ett ben minst en gång och livskvalitet jämfört med sedvanlig vård för äldre intagna på sjukhus.

Ingen studie har identifierats som utvärderar råd och stöd för att förändra levnadsvanor som fallpreventionsinsats i underlaget.

Hälsoekonomisk bedömning

(Här ger du i en kort sammanfattning av det hälsoekonomiska underlaget.)

(Alternativ: Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.)

(Alternativ: Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.)

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i april 2019.

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) |
|---|--|
| Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 5466 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 48 |
| Systematiska översikter/studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 3 |

*En lista över exkluderade studier och exklusionsorsak finns i Bilaga 1 i väntan på publicering på SBU:s webbplats.

Tabellering av inkluderade studier, fallincidens och antal som har fallit

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---|--|---|---|---|--|---|
| Guirguis-Blake, 2018 {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | SR Including 62 RCTs | Community dwelling adults age ≥65 who have an average or high risk of falling | I: Fall prevention interventions C: Placebo, minimal control (education via written materials, video or single lecture) care as usual Only reported one intervention arm and one control arm per study. Minimum follow-up 6 months | Fall rate Number of falls per person and year | Fall risk (fallers) Number of people who fall at least once | Low risk of bias (Robis/Assessed by SBU) Some concerns: English only; excludes studies that have a poor-quality rating, excludes studies conducted in countries that are not rated "very high" on the UN Human Development Index. | The review excludes studies conducted exclusively in special populations (including OP). Data for the following interventions was not extracted: vitamin D (7 RCTs), psych (2 RCTs), and education (0 RCTs) as single interventions, multi-component (6 RCTs) and multifactorial (assess and refer or intervene, 26 RCTs). |
| | 3 RCTs | N=2175 Mean age: 76 to 79 years Women: 52 to 69% 1 RCT recruited people with a high risk of falling Setting: Community | I: Environmental modification as a single intervention One home visit to reduce home hazards, simple modifications made at time of visit, other modifications handled differently | Follow-up: 12 to 24 months N=2175 (3) IRR 0.54 (95% CI, 0.36 to 0.83; n=165) IRR 0.98 (95% CI, 0.81 to 1.19; n=273) IRR 1.02 (95% CI, 0.83 to 1.27; n=NR) | Follow-up: 12 to 18 months N=2175 (3) RR 0.92 (0.78 to 1.08) RR 0.94 (0.66 to 1.33) RR 0.83 (0.66 to 1.05) | 1 rated as good quality, 2 rated as fair quality (assessed by the authors) | Data for exercise interventions are covered in line O2.3. |
| | 2 RCTs | N=266 Mean age: 75 years Women: 73% Both RCTs recruited people with a high risk of falling Setting: Community | I: Medication review consultation with pharmacist as a single intervention | Follow-up: 12 months N=186 (1) 2.2 vs. 2.1 falls per person and year; IRR 1.01 (95% CI, 0.81 to 1.26) | Follow-up: 6 to 12 months N=266 (2) RR 1.02 (95% CI, 0.79 to 1.31; n=186) RR 1.16 (95% CI, 0.55 to 2.41; n=80) | Both rated as fair quality (assessed by the authors) Wide variation in adherence to medication discontinuation recommendations (16% and 77% followed recommendations) | |
| Cameron, 2018 {Cameron, 2018 #1741} | SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies) | N=40 374 (71 RCTs) Mean age: 83.5 years Women: 75.3% Setting: Care facilities | I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise as a single intervention (25 RCTs), medication review (12 RCTs), environment / assistive technology (0 RCTs) C: usual care or placebo Follow-up 3 to 24 months | | | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) The authors judge that most of the included trials were at a high risk of bias in at least one domain, blinding of participants and staff not feasible; | The review excludes studies recruiting participants post-stroke. Data for exercise interventions are covered in line O2.3. |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|-------------------------------------|---|---|--|---|--|---|--|
| | | N=7366 (12 RCTs, 5 cluster randomised studies) Setting: Care facilities, mixed level of care | I: General medication review, primary aim to reduce psychoactive medications Delivery by GP, nurse, pharmacist, or home staff alone or together | Fall rate Follow-up 6 to 12 months N=2409 (6 RCTs) IRR=0.93 (0.64 to 1.35) Heterogeneity: Tau ² =0.20, Chi ² =75.25, df=5 (p<0.00001), I ² =93% No strong evidence for effect, results presented narratively (n=752, 2 RCTs) | Fallers (Fall risk) Follow-up 6 to 12 months N=5139 (6 RCTs) RR=0.93 (0.80 to 1.09) No strong evidence for effect, results presented narratively (n=716, 1 RCT) | fracture risks and adverse events were poorly reported. | We have not extracted data for the trials that compared two or more interventions. Data from the following interventions was not extracted: organizational (7 RCTs), vitamin D (8 RCTs), psychological interventions (2 RCTs), multifactorial interventions (assess and refer or intervene, 13 RCTs), or educational (0 RCTs). |
| | | N=72 (1 RCT) | I: Medication review for hyponatraemia, primary aim to avoid hyponatraemia | Follow-up 6 to 12 months N=9 (1 RCT) IRR=0.63 (0.16 to 2.49) | Follow-up 6 to 12 months N=9 (1 RCT) RR= 0.42 (0.07, 2.59) | | |
| | | N=72 (1 RCT) | I: Environmental (wireless position monitoring device) | N=72 (1 RCT) IRR=0.65 (0.33 to 1.27) | | | |
| Cameron, 2018 {Cameron, 2018 #1741} | SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies) | N=97790 (24 RCTs) Mean age: 77.6 years Women: 51.7% Setting: Hospital | I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise in addition to normal physiotherapy (3 RCTs), medication review (1 RCT), environmental modification/assistive technology (6 RCTs), multifactorial interventions (i.e. intervention or referrals based on individual assessment of participant, 6 RCTs) C: Usual care or placebo Outcomes: Fall rate (5 RCTs), fallers/fall risk (3 RCTs), risk for fracture (2 RCTs), adverse events (4 RCTs) Trial length: 2 to 8 weeks | I: General medication review, primary aim to reduce psychoactive medications N=114 (1 RCT) IRR=0.14 (0.00 to 6.63) | N=114 (1 RCT) RR=0.18 (0.01 to 3.35) | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) | The review excludes studies recruiting participants post-stroke. Data for exercise interventions are covered in line O2.3. We have not extracted data for the trials that compared two or more interventions. Data from the following interventions was not extracted: organizational (6 RCTs) educational (2 RCTs), or psychological (0 RCTs). |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Fallincidens | Antal som har fallit | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------|-------------------|--|---|---|----------------------------------|-----------|
| | | | I: Environmental adaptation ^b | N= 39936 (5 RCTs) IRR=1.25 (0.57 to 2.78) Heterogeneity: Tau ² =0.39, Chi ² =8.80, df=4 (p=0.07), I ² =55% | N=28837 (4 RCTs) RR=1.32 (0.76 to 2.29) Heterogeneity: Tau ² =0.05, Chi ² =3.40, df=3 (p=0.33); I ² =12% | | |
| | | | Ad-hoc sensitivity (remove carpet vs vinyl flooring) | N=39882 (4 RCTs) IRR=0.99 (0.67 to 1.47) Heterogeneity: Tau ² =0.00, Chi ² =2.43, df=3 (p=0.49); I ² =0% | N=28837 (4 RCTs) RR=1.20 (0.74 to 1.94) Heterogeneity: Tau ² =0.00, Chi ² =0.50, df=2 (p=0.78); I ² =0% | | |
| | | | Subgroup: Type of environmental adaptation | | | | |
| | | | Carpet flooring vs. vinyl flooring | N=54 (1 RCT) IRR=14.73 (1.88 to 115.35) | N=54 (1 RCT) RR=8.33 (0.95 to 73.37) | | |
| | | | Low-low beds | N=11099 (1 RCT) IRR=1.39 (0.22 to 8.78) | | | |
| | | | Blue identification bracelet | N=134 (1 RCT) IRR=1.15 (0.72 to 1.84) | N=134 (1 RCT) RR=1.34 (0.76 to 2.36) | | |
| | | | Bed alarms | N=28649 (2 RCTs) IRR=0.60 (0.27 to 1.34) | N=28649 (2 RCTs) RR=0.93 (0.38 to 2.24) | | |
| | | | Test for subgroup differences: | Chi ² =8.38, df=3 (p=0.04), I ² =64.2% | Chi ² =3.38, df=2 (p=0.18), I ² =40.8% | | |
| | | | Test for subgroup differences (without flooring): | Chi ² =2.01, df=2 (p=0.37), I ² =0.6% | Chi ² =0.47, df=1 (p=0.49), I ² =0% | | |
| Abbreviations: IQR, Interquartile range; IRR=Incidence rate ratio; MD = Mean difference; OP = osteoporosis; RCT = randomised controlled trial; RR=Risik Ratio; SMD = Standard mean difference; SR = systematic review. | | | | | | | |

^bAuthors did not present combined results for all environmental adaptations. The ad-hoc analysis removing the study examining carpet vs. vinyl flooring because neither is clearly the control option accounts for most of the heterogeneity in the data set.

Tabellering av inkluderade studier (fall-related injury: fractures, hospitalization, health care visits)

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp | Fraktur förekomst (incidens, antal som har fått fraktur) | Skadligfall ^c | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---|--|---|---|--|---|--|--------------------------------|
| Guirguis-Blake, 2018 {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | SR, 62 RCTs | Community dwelling adults age ≥65 who have an average or high risk of falling | I: Fall prevention interventions C: Placebo, minimal control, care as usual See above for details | Fracture rate (number of falls per person year) Fracture risk (number of people who experience a fracture) At longest follow-up | Injurious fall rate number of falls resulting in an injury per person year Injurious fall risk (number of people who fell and hurt themselves) At longest follow-up | HR-QoL Composite scores only | Low risk of bias (Robis/assessed by SBU) See above for more details | See above |
| | 3 RCTs | N=2175 Mean age: 76 to 79 years 1 RCT recruited people with a high risk of falling Setting: Community See above for more details | I: Environmental modification as a single intervention See above for details | | Injurious fall rate Follow-up: 18 months N=273 (1) IRR=0.97 (95% CI, 0.75 to 1.26) Injurious fall risk N=0 | Follow-up: 12 months N=165 (1) Tests: EQ-5D (0 to 1), SF-12 (0 to 100) No across group differences | See above for general comments | See above for general comments |
| | 2 RCTs | N=266 Mean age: 75 years Both RCTs recruited people with a high risk of falling See above for more details | I: Medication review as a single intervention See above for details | | Injurious fall rate N=186 (1) Follow-up: 12 months IRR=0.87 (95% CI, 0.62 to 1.24) Injurious fall risk N=0 | N=0 | See above for general comments | See above for general comments |
| Cameron, 2018 {Cameron, 2018 #1741} | SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies) | N=40374 (71 RCTs) Mean age: 84 years Women: 75% Setting: Care facilities | I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise as a single intervention (25 RCTs), medication review (12 RCTs), environment/assistive technology (0 RCTs) C: Usual care or placebo Follow-up 3 to 24 months | | | | Low risk of bias See above for details | See above for general comments |
| | | N=7366 (12 RCTs, 5 cluster randomised studies) Setting: Care facilities, mixed level of care | I: General medication review as a single intervention, | N=93 (1 RCT) RR=1.60 (0.28 to 9.16) | | | | |

^cInjurious falls refers to falls that result in injury, and usually refers to severe injuries, or those requiring medical attention, but can be minor injuries.

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population, miljö | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Frakturfrekomst (incidens, antal som har fått fraktur) | Skadligfall ^c | Livskvalitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|-------------------|--|--|--------------------------|--------------|----------------------------------|-----------|
| | | | primary aim to reduce psychoactive medications | | | | | |

UTGÅTT

Summering av effekt och evidensstyrka: Anpassning i boendemiljö som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal delta-gare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ⁴ | Kommentar |
|---|--|---|--|--|---|---|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Anpassning i hemmet¹ som fallförebyggande insats, riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 till 24 månader | | | | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | N=2 175 (3) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | IRR=0,87 (0,65 till 1,15) | Liten till ingen minskning ⊕○○○ Låg tillförlitlighet ² | Risk för snedvridning (-) ³ Precision (-2) ⁴ Heterogenitet (-) ⁵ | |
| | Incidens i studiepopulation ⁶ : | 1 200 per 1 000 personer och år | 1 044 (780 till 1 380) per 1 000 personer och år | | | | |
| Anpassning i boendemiljö som fallförebyggande insats, riktad till äldre i särskild boende | | | | | | | |
| | N=72 (1 RCT) {Cameron, 2018 #1741} | KG: 3,79 fall per personer och år | IG: 2,45 (1,25 till 4,81) fall per personer och år | IRR=0,65 (0,33 till 1,27) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁷ | Risk för snedvridning (-2) ⁸ Precision (-3) ⁹ | Trådlös apparat för positionsövervakning. |
| Miljöanpassning som fallförebyggande insats, riktad till äldre i sjukhusmiljö, 19 dagar i genomsnitt, tidsspannet okänt | | | | | | | |
| | N=39 936 (5 RCT:er) {Cameron, 2018 #1741} | | | | | | Författarna sammanställde bara sänglarm som signalerar när man tar sig ur sängen utan hjälp. De andra åtgärderna ansågs som för heterogena. |
| Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: Sänglarm | | | | | | | |

¹Anpassning i hemmet avser ett hembesök för att identifiera fallriskerna i hemmet och enkla åtgärder, omfattande åtgärder hanterades olika i de olika studierna.

²Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av data angivet i utvärderingsrapporten, eftersom AHRQ-utvärderingsrapportförfattarna bedömer evidensstyrkan med ett system som skiljer sig avsevärt från SBU:s metod.

³Risk för snedvridning: Studierna har adekvata metoder för gruppindelning av deltagarna, utfallsutvärderarna var blindade, samlade falldata prospektivt och använde ITT för dataanalyser, bortfall var mellan 10 och 15 procent och jämt mellan grupperna, men blindning var inte möjligt.

⁴Avdrag för precision: Resultaten baseras på få studier och konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

⁵Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²-och Chi²-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som kan vara resultatet av skillnader i hur miljöanpassningar hanterades.

⁶Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studier (median 1,2 fall per person och år, från 0,72 i den största studien till 3,72 i den minsta).

⁷Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

⁸Risk för snedvridning: Studien har en hög risk för snedvridning i flera domäner (blindning vid utvärdering av utfallet, ofullständig rapportering av utfallen och högt bortfall), och varken deltagare eller personal kunde vara blindad. Översiktsförfattarna bedömde att studien har en hög risk för snedvridning på grund av jäv: En av studieförfattarna var anställd i företaget där apparaten produceras.

⁹Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|---|---|--|--|--|--|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | N=28 649 (2 RCT:er) {Cameron, 2018 #1741} | | | | | | |
| Låg fallrisk ¹³ : | 1 300 per 1 000 personer och år | | 780 (351 till 1 742) per 1 000 personer och år | IRR=0,60 (0,27 till 1,34) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹⁰ Precision (-2) ¹¹ Överförbarhet (-1) ¹² | |
| Måttlig fallrisk ¹⁴ : | 3 500 per 1 000 personer och år | | 2 100 (945 till 4 690) per 1 000 personer och år | | | | |
| Hög fallrisk ¹⁵ : | 6 000 per 1 000 personer och år | | 3 600 (1 620 till 8 040) per 1 000 personer och år | | | | |
| Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: heltäckandematta jämfört med vinyl på golvet | | | | | | | |
| | N=54 (1) | Se ovan | Se ovan | IRR=14,73 (1,88 till 115,35) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁷ | Risk för snedvridning (-2) ¹⁶ Precision (-3) ¹⁷ | |
| Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: Extra låga sängar | | | | | | | |
| | N=11 099 (1) | Se ovan | Se ovan | IRR=1,39 (0,22 till 8,78) | ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹⁸ | |

¹⁰Risk för snedvridning: Resultaten baseras på 2 studier varav båda har en hög risk för snedvridning i flera domäner (inklusive hög risk i deltagare selektion med obalanserad baslinjevärden i den största; och den som är viktad högst har oklar till hög risk för snedvridning i samtliga domäner).

¹¹Avdrag för precision: Konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som kan innebära både förminskning och ökning i antalet fall trots en stor studiepopulation.

¹²Avdrag för överförbarhet: Intervention i den största studien var utbildning och stöd riktad till personalen om användning av sänglarm, och inte riktad mot patienterna.

¹³Låg fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (7 studier, 1,27 avrundat till 1,3 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹⁴Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade fallfrekvenser som ligger i mitten (7 studier, 3,23 avrundat till 3,5 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹⁵Hög fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens (7 studier, 6,33 avrundat till 6 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹⁶Risk för snedvridning: Studien har hög risk för snedvridning i en domän (utfallsutvärderingen var inte blindad) och oklar risk för snedvridning i tre (selektion och indelning av deltagare, blindning av deltagare och personal, samt obalanserade baslinjevärden).

¹⁷Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett mycket brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både stor nytta och stor skada.

¹⁸Risk för snedvridning: Studien har en oklar risk för snedvridning för indelning av deltagare samt baslinjevärden var obalanserade, och varken utfallsvärderingen, personal eller deltagare (omöjlig) var blindade.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|---|---|--------------------------------------|---|--|--|--|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | | | | | Mycket låg tillförlitlighet ⁷ | Precision (-3) ¹⁹ | |
| | Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: Färgad identifikationsband på personer med hög risk för fall | | | | | | |
| | N=134 (1) | Se ovan | Se ovan | IRR=1,15 (0,72 till 1,84) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁷ | Risk för snedvridning (-2) ¹⁷ Precision (-3) ²⁰ | |
| | Anpassning i hemmet¹ som fallförebyggande insats, riktad till äldre i egen boende, uppföljning 12 till 24 månader | | | | | | |
| | N=2 175 (3) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | RR=0,87 (0,75 till 1,01) för 2 studier, n=438 | Minskning till ingen effekt ⊕○○○ Låg tillförlitlighet ² | Risk för snedvridning (-1) ²¹ Precision (-2) ²² | |
| | Miljöanpassning som fallförebyggande insats, riktad till äldre i sjukhusmiljö | | | | | | |
| | N=28 837 (4) {Cameron, 2018 #1741} | | | Sammanställning ej lämpligt | | | |
| | Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: Exit-larmar på sängen, 19 dagar o genomsnitt, tidsspannet okänt | | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | N=28 649 (2) | | | | | | Författarna sammanställde bara studieresultaten om sänglarm som signalerar när man tar sig ur sängen utan hjälp. De andra åtgärder ansågs vara för heterogena. |
| | Låg fallrisk ²³ : | 30 per 1 000 personer | 28 (11 till 67) per 1 000 personer | RR=0,93 (0,38 till 2,24) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁷ | Risk för snedvridning (-1) ¹⁰ Precision (-2) ¹¹ Överförbarhet (-1) ¹² | |
| | Måttlig fallrisk ²⁴ : | 150 per 1 000 personer | 140 (57 till 336) per 1 000 personer | | | | |
| | Hög fallrisk ²⁵ : | 340 per 1 000 personer | 316 (129 till 762) | | | | |
| | Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: Heltäckandematta jämfört med vinyl på golvet | | | | | | |

¹⁹Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en studie som har ett mycket brett konfidensintervall trots en stor population; konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära en minskning och en mycket stor ökning i antal fall.

²⁰Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

²¹Risk för snedvridning: Studierna har adekvata metoder för gruppindelning av deltagarna, utfallsutvärderarna var blindade, samlade falldata prospektivt och använde ITT för dataanalyser, bortfall var mellan 10 och 15 procent och jämt mellan grupperna, men blindning var inte möjligt och följsamheten var 70 respektive 76 procent i 2 av studierna. Men 1 av studierna har inte rapporterat antal händelser som gör att den inte kan ingå i sammanställningen (ofullständig utfallsredovisning).

²²Avdrag för precision: Resultatet är baserat på få studier och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både en förminskning i fallrisk och ingen effekt.

²³Låg fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i 10 av de inkluderade studierna som hade lägst fallrisk (0,034 avrundat till 0,03 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²⁴Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna av de 7 studier som rapporterar en fallrisk som ligger närmast mitten eller inte beskriver populationen som hög risk för fall (0,156 avrundat till 0,15 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²⁵Hög fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som anger den högsta fallrisken (6 studier; 0,340 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Komparativa risker (för illustration)** | | Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE [†] | Kommentar |
|---|---|---|----------------------------------|---|--|--|--|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | N=54 (1 RCT) | | | RR=8,33 (0,95 till 73,37) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁷ | Risk för snedvridning (-1) ¹⁶ Precision (-3) ²⁶ | |
| Subgruppsanalys, typ av miljöanpassning: Färgad identifikationsband på personer med hög risk för fall | | | | | | | |
| | N=134 (1) | Se ovan | Se ovan | IRR=1,34 (0,76 till 2,36) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁶ | Risk för snedvridning (-2) ¹⁹ Precision (-3) ²⁰ | |
| Anpassning i boendemiljö som fallförebyggande insats, riktad till äldre i eget boende, 18 månader | | | | | | | |
| Frekvens av skadliga fall (antal skadliga fall per person och år) | N=273 (1) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | IRR=0,97 (0,75 to 1,26) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ¹ | Risk för snedvridning (-) ²⁷ Precision (-3) ²⁰ | |
| Anpassning i boendemiljö som fallförebyggande insats, riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 månader | | | | | | | |
| HR-QoL (högre betydelser bättre livskvalitet) | N=165 (1) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ² | Risk för snedvridning (-) ²⁸ Precision (-3) ²⁹ | Tests: EQ-5D (0 to 1), SF-12 (0 to100) |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| <p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Cameron, 2018).</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen</p> <p>*** Kontrollgrupperna fick inget hembesök eller fick besöket efter studiens slut i studierna där deltagarna bodde i eget boende. Kontroll avser sedvanlig vård i både särskilt boende och sjukhusen. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både miljöer.</p> | | | | | | | |

²⁶Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som spänner mellan ingen effekt och en stor ökning i antalet fall.

²⁷Risk för snedvridning: Studien har adekvata metoder för gruppindelning av deltagarna, utfallsvärdena var blindade, samlade falldata prospektivt och använde ITT för dataanalyser, bortfall var mellan 10 och 15 procent och jämt mellan grupperna, men blindning var inte möjligt och följsamheten var 76 procent.

²⁸Risk för snedvridning: Studien bedömdes vara av hög kvalitet, men deltagare och personal kunde inte vara blindade.

²⁹Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare på ett självskattat mått.

Summering av effekt och evidensstyrka: Läkemedelsgenomgångar som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll***

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Illustrativa komparativa risker ** | | Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|--|--|--|---|--|---|--|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år) | Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i vanliga boenden, 12 months | | | | | | |
| | N=186 (1) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | IRR=1,01 (0,81 till 1,26) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ¹ | Precision (-3) ² Överförbarhet (-1) ³ | 14 procent av deltagarna i interventionsgruppen tog bort eller minskade användning av fallinducerande läkemedel. |
| | Incidens i studiepopulation ⁴ : | 1 838 fall per 1 000 personer och år | 1 856 (1 489 till 2 316) per 1 000 personer och år | | | | |
| | Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i särskilt boende | | | | | | |
| | N=2 409 (6 RCT:er) {Cameron, 2018 #1741} | | | IRR=0,93 (0,64 till 1,35) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁵ | Risk för snedvridning (-1) ⁶ Precision (-2) ⁷ Heterogenitet (-1) ⁸ | 1 av studierna utvärderade en sjuksköterskeutbildning, en implementation av en beslutsstöds mjukvara, och tre var läkemedelsgenomgångar, 2 var läkemedelsgenomgångar som syftade till att utsätta potentiella farliga läkemedel. Ytterligare 2 studier (n=716, n=36) angav data på ett sätt som kunde inte användas i metaanalysen som visade inget starkt bevis för effekt på fallincidens. |
| | Låg fallrisk ⁹ : | 1 000 per 1 000 personer och år | 930 (640 to 1 350) per 1 000 personer och år | | | | |
| Hög fallrisk ¹⁰ : | 3 500 per 1 000 personer och år | 3 255 (2 240 to 4 725) per 1 000 personer och år | | | | | |
| Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i sjukhusmiljö | | | | | | | |

¹Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av data angiven i utvärderingsrapporten, eftersom AHRQ-utvärderingsrapportförfattarna bedömer evidensstyrkan med ett system som skiljer sig avsevärt från SBU:s metod.

²Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

³Avdrag för överförbarhet: Bara en del av population fick rådet att ta bort något fallinducerande läkemedel, och bara en del av dem genomförde ändringarna som gör att effekten skulle kunna vara dold i den större andel som inte genomförde någon ändring, särskilt eftersom det handlade om få deltagare.

⁴Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som antal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studierna (171 händelser hos 93 personer i kontrollgruppen över 12 månader).

⁵Evidensgradering har ändrats av SBU med stöd av information från sammanställningen.

⁶Risk för snedvridning: Ingen studie har blindat deltagare och personal, och bara 1 av studierna har låg risk för snedvridning i alla övriga domäner, de andra 5 har en eller fler domäner med hög risk för snedvridning (inklusive 2 som använde retrospektiv rapportering av fall och 2 utan blindad utvärdering av utfall).

⁷Avdrag för precision: Konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

⁸Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I²-och Chi²-test för heterogenitet), studiepunktestimaten visar en minskning av antalet fall i 3 studier en ökning i 2 och ingen effekt i den tredje och konfidensintervallen överlappar sällan. 1 av studierna jämförde en läkemedelsgenomgång med mål att ta bort skadliga läkemedel med endast läkemedelsgenomgångar där tre av patienterna svarade för 30 fall (n=93, IRR=1,67 (1,34 till 2,07)). Borttagning av studien har en obetydlig påverkan på resultaten eller heterogeniteten. A priori subgruppsanalyser kunde inte hellre förklara heterogeniteten. Skillnader mellan interventionerna kan vara orsaken till den stora heterogeniteten och lämplighet av sammanställning kan ifrågasättas

⁹Låg fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedelen av de inkluderade studierna med lägst fallfrekvens (17 studier, 1,07 avrundat till 1 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

¹⁰Hög fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens (18 studier; 3,69 avrundat till 3,5 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

| Effektått | Antal deltagare (antal studier) | Illustrativa komparativa risker ** | | Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|--|------------------------------------|---------------------------------------|---|---|--|---|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | N=114 (1 RCT) {Cameron, 2018 #1741} | | | IRR=0,14 (0,00 till 6,63) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ¹¹ | Risk för snedvridning (-2) ¹² Precision (-3) ¹³ | |
| | Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i vanliga boenden, uppföljning 6 till 12 månader | | | | | | |
| | N=266 (2) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | RR=1,03 (0,81 till 1,31) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ¹ | Risk för snedvridning (-1) ¹⁴ Precision (-2) ¹⁵ Överförbarhet (-1) ³ | Andel av deltagarna som tog bort eller minskade användning av fallinducerande läkemedel i interventionsgruppen var olika mellan studierna (14 % och 62 %). |
| | Risk i studiepopulation ¹⁶ : | 463 per 1 000 personer | 477 (375 till 607) per 1 000 personer | | | | |
| | Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i särskilt boende, uppföljning 6 till 12 månader | | | | | | |
| Fallrisk (antal personer som faller minst en gång) | N=5 139 (6 RCT:er) {Cameron, 2018 #1741} | | | RR=0,93 (0,80 till 1,09) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⁵ | Risk för snedvridning (-1) ¹⁷ Precision (-1) ¹⁸ Heterogenitet (-1) ¹⁹ Överförbarhet (-2) ²⁰ | Ytterligare en studie (n=716) angav data på ett sätt som kunde inte användas i metaanalysen som visade inget starkt bevis för effekt på fallrisk. 3 av studierna utvärderade personalutbildningar, 1 implementation av en beslutsstöds mjukvara, och 2 var läkemedelsgenomgångar, där 1 jämförde |
| | Låg fallrisk ²¹ : | 250 per 1 000 personer | 233 (200 till 273) per 1 000 personer | | | | |
| | Måttlig fallrisk ²² : | 500 per 1 000 personer | 465 (400 till 545) per 1 000 | | | | |

¹¹Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

¹²Risk för snedvridning: Översiktsförfattarna anser att studien inte kan anses vara randomiserad, dessutom har studien en hög risk för snedvridning eftersom varken patienter, personal eller utvärderare var blindade, och resultaten var ofullständigt rapporterade.

¹³Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som spänner mellan nolleffekt och skadliga.

¹⁴Risk för snedvridning: Varken deltagare, personal eller utvärderare var blindade i 1 av studierna.

¹⁵Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada, antalet händelser är för få, och populationen för liten för att man ska kunna säkerställa en förändring i effekten.

¹⁶Risk i studiepopulationen beräknades av SBU som antal personer som föll per deltagare i kontrollgrupperna i de inkluderade studierna (62 av 134 deltagare i kontrollgrupperna).

¹⁷Risk för snedvridning: Ingen studie har blindat deltagare och personal, samtliga studier har en eller fler domäner med hög risk för snedvridning (inklusive 4 som använde retrospektiv rapportering av fall och 2 utan blindad utvärdering av utfall).

¹⁸Avdrag för precision: Konfidensintervallet inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till fördel för interventionen.

¹⁹Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I2- och Chi2-test för heterogenitet), studiepunktestimaten visar en minskning av antalet fall i 3 studier en ökning i 2 och ingen effekt i den sista och överlapp mellan konfidensintervallen är marginellt. A priori subgruppsanalyser förklarar inte heterogeniteten, skillnader mellan interventionerna kan vara orsaken till den stora heterogeniteten och lämplighet av sammanställning kan ifrågasättas.

²⁰Avdrag för överförbarhet: Interventionen var riktad mot personalen och inte mot patienterna i 4 av 6 studier.

²¹Låg fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (20 studier; 0,268 avrundat till 0,25 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²²Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i 20 studier som anger att deltagarna har en måttlig risk för fall eller inte beskriver populationen som hög risk för fall (20 studier; 0,539 avrundat till 0,5 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

| Effektått | Antal deltagare (antal studier) | Illustrativa komparativa risker ** | | Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|--|--|---|---------------------------------------|---|---|--|--|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | Hög fallrisk ²³ : | 700 per 1 000 personer | 651 (560 till 763) per 1 000 personer | | | | läkemedelsgenomgång som syftade till att ta bort onödiga läkemedel genom direkt kontakt med den ansvariga läkaren med en läkemedelsgenomgång utan kontakt med läkaren (båda i samråd med patienten). |
| | Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i sjukhus | | | | | | |
| | N=114 (1 RCT) {Cameron, 2018 #1741} | | | RR=0,18 (0,01 till 3,35) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ¹¹ | Risk för snedvridning (-2) ⁹ Precision (-3) ¹³ | |
| | Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i särskilt boende, uppföljning 12 månader | | | | | | |
| Frakturrisk (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång) | N=93 (1 RCT) {Cameron, 2018 #1741} | | | RR=1,60 (0,28 till 9,16) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ²⁴ Precision (-3) ¹² | Läkemedelsgenomgång som syftade till att ta bort onödiga läkemedel genom direkt kontakt med den ansvariga läkaren med en läkemedelsgenomgång utan kontakt med läkaren (båda i samråd med patienten). |
| | Risk i studiepopulation ²⁵ : | 42 per 1 000 personer | 67 (12 to 614) per 1 000 personer | | | | |
| | Skadlig fallincidens Läkemedelsgenomgångar som fallförebyggande insats, riktad till äldre i eget boende, 12 månader | | | | | | |
| | N=186 (1) {Guirguis-Blake, 2018 #1582} | | | IRR=0,87 (0,62 till 1,24) | ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ¹ | Precision (-3) ² Överförbarhet (-1) ³ | 14 procent av deltagarna i interventionsgruppen tog bort eller minskade sin användning av fallinducerande läkemedel. |
| | Incidens i studiepopulation ²⁶ : | 774 per 1 000 personer föll och skadade sig | | | | | |
| Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidensknot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden. | | | | | | | |
| Fotnoter: * Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Cameron, 2018). ** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen *** Kontroll avser sedvanlig vård i både särskilt boende och sjukhusen. Kontroller i läkemedelsgenomgångsstudier i sjukhus var olika, några inte fick någon särskild genomgång, några fick en genomgång men den skickades inte vidare för åtgärd, och andra fick en genomgång som inte hade ett klar syfte till utsättning av fallinducerande | | | | | | | |

²³Hög fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i de 13 inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens eller som anger att deltagarna har en hög risk för fall (0,68 avrundat till 0,7 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

²⁴Risk för snedvridning: Varken deltagare, personal eller utvärderare var blindade.

²⁵Risk i studiepopulation beräknades av studieförfattarna som medianfrakturrisken för kontrollgrupperna i alla inkluderade studier som rapporterar utfallet.

²⁶Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som antal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studier (någon av de 93 deltagarna ramlade och skadade sig 72 gånger över 12 månader).

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) | Illustrativa komparativa risker ** | | Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE* | Kommentar |
|------------|--|------------------------------------|----------------------------------|--|---------------|----------------------|-----------|
| | [referens] | Beräknad risk i kontrollgruppen | Beräknad risk för interventionen | | | | |
| | Läkemedel som var syftet i interventionsgruppen; någon nivå av läkemedelsgenomgång ingår i sedvanligvård i ett sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både miljöer. | | | | | | |

UTGÅTT

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"(Mesh) or "Osteoporotic Fractures"(Mesh) or "Bone Density"(Mesh) or "Hip Fractures"(Mesh) or "Spinal Fractures"(Mesh) or "Accidental Falls"(Mesh) | 125278 |
| bone densit*(Title) or bone densit*(Other Term) or bone mineral densit*(Title) or bone mineral densit*(Other Term) or bone loss*(Title) or bone loss*(Other Term) or decalcification(Title) or decalcification(Other Term) or fall(Title) or fall(Other Term) or falls(Title) or falls(Other Term) or falling(Title) or falling (Other Term) or "accidental fall*(Title) or "accidental fall*(Other Term) or "fragility fracture*(Title) or "fragility fracture*(Other Term) or "hip fracture*(Title) or "hip fracture*(Other Term) or "femoral neck fracture*(Title) or "femoral neck fracture*(Other Term) "trochanteric fracture*(Title) or "trochanteric fracture*(Other Term) or "intertrochanteric fracture*(Title) or "intertrochanteric fracture*(Other Term) or "subtrochanteric fracture*(Title) or "subtrochanteric fracture*(Other Term) or "osseous densit*(Title) or "osseous densit*(Other Term) or osteoporo*(Title) or osteoporo*(Other term) or osteopenia*(Title) or osteopenia*(Other Term) or spine fracture*(Title) or spine fracture*(Other Term) or spinal fracture*(Title) or spinal fracture*(Other Term) or "slip and fall"(Other Term) or "slip and fall"(Title) or "fall and slip"(Title) or "fall and slip"(Other Term) or vertebra fracture*(Title) or vertebral fracture*(Title) or vertebra fracture*(Other Term) or vertebral fracture*(Other Term) | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*(Title/Abstract) or bone mineral densit*(Title/Abstract) or bone loss*(Title/Abstract) or decalcification(Title/Abstract) or fall(Title/Abstract) or falls(Title/Abstract) or falling(Title/Abstract) or "accidental fall*(Title/Abstract) or "fragility fracture*(Title/Abstract) or "hip fracture*(Title/Abstract) or "femoral neck fracture*(Title/Abstract) or "trochanteric fracture*(Title/Abstract) or "intertrochanteric fracture*(Title/Abstract) or "subtrochanteric fracture*(Title/Abstract) or "osseous densit*(Title/Abstract) or osteoporo*(Title/Abstract) or osteopenia*(Title/Abstract) or spine fracture*(Title/Abstract) or spinal fracture*(Title/Abstract) or "slip and fall"(Title/Abstract) or "fall and slip"(Title/Abstract) or vertebra fracture*(Title/Abstract) or vertebral fracture*(Title/Abstract))) NOT medline(sb)) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic(sb) | 353687 |
| Limits | |
| ((animals (MeSH) NOT humans (MeSH)) OR (rat(Title/Abstract) OR rats(Title/Abstract) OR mouse (Title/Abstract) OR mice (Title/Abstract) OR murine (Title/Abstract) OR rodent (Title/Abstract) OR rodents (Title/Abstract) OR hamster (Title/Abstract) OR hamsters (Title/Abstract) OR pig (Title/Abstract) OR pigs (Title/Abstract) OR pORcine (Title/Abstract) OR rabbit (Title/Abstract) OR rabbits (Title/Abstract) OR animal (Title/Abstract) OR animals (Title/Abstract) OR canine (Title/Abstract) OR canines (Title/Abstract) OR dog (Title/Abstract) OR dogs (Title/Abstract) OR cats (Title/Abstract) OR cow (Title/Abstract) OR bovine (Title/Abstract) OR sheep(Title/Abstract) OR ovine(Title/Abstract) OR monkey(Title/Abstract) OR monkeys(Title/Abstract))) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

(MeSH) = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

(MeSH:NoExp) = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

(MAJR) = MeSH Major Topic

(TIAB) = Title or abstract

(TI) = Title

(AU) = Author

(OT) = Other term

(TW) = Text Word

Systematic(SB) = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

UTGATE

PubMed via NLM 10 April 2019
 Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|---------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 132731 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or accidental fall*[Title] or accidental fall*[Other Term] or fragility fracture*[Title] or fragility fracture*[Other Term] or hip fracture*[Title] or hip fracture*[Other Term] or femoral neck fracture*[Title] or femoral neck fracture*[Other Term] OR trochanteric fracture*[Title] or trochanteric fracture*[Other Term] or intertrochanteric fracture*[Title] or intertrochanteric fracture*[Other Term] or subtrochanteric fracture*[Title] or subtrochanteric fracture*[Other Term] or osseous densit*[Title] or osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 92318 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or accidental fall*[Title/Abstract] or fragility fracture*[Title/Abstract] or hip fracture*[Title/Abstract] or femoral neck fracture*[Title/Abstract] or trochanteric fracture*[Title/Abstract] or intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 36999 |
| <i>1 OR 2 OR 3</i> | <i>183039</i> |
| Combined sets, limited to systematic reviews, humans, languages | |
| 4 AND systematic[SB] | 2181 |
| 5 NOT ((animals[MeSH] NOT humans[MeSH]) | 2171 |
| 6 AND (english[la] OR swedish[la] OR danish[la] OR norweigan[la]) | 2131 |
| 7 AND Filters activated: Publication date from 2018/02/01 | 483 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews (updated after first search date)

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018
Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| (danish)/lim OR (english)/lim OR (norwegian)/lim OR (swedish)/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de = Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier 10 April 2019
Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 127,089 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 134,720 |
| 1 OR 2 | 171,362 |
| Combined sets: limited to systematic review, humans, languages | |
| 3 AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab) | 4,527 |
| 4 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 4,499 |
| 5 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 4,119 |
| 5 AND [1-2-2018]/sd | 837 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| (mh "Osteoporosis") or (mh "Osteoporotic Fractures") or (mh "Bone Density") or (mh "Hip Fractures") or (mh "Spinal Fractures") or (mh "Accidental Falls") | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

(mh) = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

(mh ^) = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 10 April 2019 (CDSR)
Title: osteoporosis- systematic reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8795 |
| ("bone density" or "bone mineral density" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall" or "accidental falls" OR "accidental falling" or "fragility fracture" or "fragility fractures" or "hip fracture" or "hip fractures" or "femoral neck fracture" or "femoral neck fractures" or "trochanteric fracture" OR "trochanteric fractures" or "intertrochanteric fracture" or "intertrochanteric fractures" or "subtrochanteric fracture" or "subtrochanteric fractures" or "osseous density" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture" or "spine fractures" or "spinal fracture" or "spinal fractures" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture" or "vertebral fractures"):ti,kw | 21226 |
| 1 OR 2 | 21230 |
| Combined sets | |
| 3 | CDSR/101 |
| Limits: with Cochrane Library publication date from Feb 2018 to Apr 2019 | |
| | CDSR/8 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 10 April 2019
 Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|---------------|
| Population: Osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 132668 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,kw. | 90585 |
| <i>1 OR 2</i> | <i>157898</i> |
| Combined sets, limited to systematic reviews, languages | |
| 3 AND systematic review[SB] | 5150 |
| 3 AND meta-analysis/ | 1457 |
| <i>4 OR 5</i> | <i>5154</i> |
| 6 limited to (danish or english or norwegian or swedish) | 4739 |
| 7 limited to (yr="2018 -Current") | 429 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- .ab. =Abstract
- .ab,ti. = Abstract or title
- .af.= All fields
- Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
- .sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
- .ti. = Title
- / = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
- * = Focus (if found in front of a MeSH-term)
- * or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)
- .mp=text, heading word, subject area node, title

Cinahl via EBSCO 10 April 2019
Title: osteoporosis -systematic reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| (MH "Osteoporosis") OR (MH "Osteoporotic Fractures") OR (MH "Bone Density") OR (MH "Hip Fractures+") OR (MH "Spinal Fractures+") OR (MH "Accidental Falls") | 56,822 |
| TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*") | 36,907 |
| 1 OR 2 | 65,739 |
| Study type: systematic review | |
| MH "Systematic Review" OR ZT "systematic review" OR MH "Meta Analysis" OR ZT "meta analysis" | 108,478 |
| (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*)) | |
| 4 OR 5 | |
| Combined sets & limits | |
| 3 AND 6 | 2,743 |
| 7 AND Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish | 2,670 |
| 8 AND Limiters - Published Date: 20180101-20191231 | 351 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

UTGÅTT

Rad: O3:0

Tillstånd: Låg bentäthet, förhöjd frakturrisik på grund av andra riskfaktorer än tidigare osteoporosfrakturer eller systemisk kortisonbehandling¹

Åtgärd: Antiresorptiva läkemedel²

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos, det vill säga benskörhet, beror dels på att mängden benvävnad minskat, dels på att strukturen i skelettet förändrats. Vid osteopeni är tillståndet mindre uttalat men mängden benmassa har minskat. Vid bentäthetsmätning definierar man osteopeni och osteoporos i jämförelse med bentätheten hos en frisk, ung individ. Bisfosfonater och denosumab fungerar genom att hämma osteoklasterna och därmed minska nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast som veckotablett, eller som intravenös infusion. Zoledronsyra är ett bisfosfonatpreparat med lång retentionstid i skelettet och långvarig effekt på benresorptionen och ges därför som infusion 5 mg en gång per år, vilket ger en god följsamhet till behandling. Denosumab är en antikropp som ges som subkutan injektion var sjätte månad. Teriparatid är en parathormonanalogue som ges som daglig subkutan injektion.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (postmenopausala kvinnor) och utan behandling med kortison ger **zoledronsyra jämfört med placebo**

- möjligen en minskad risk för frakturer (förutom kotfrakturer) hazardkvot 0,66 (95 % KI, 0,51 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för kotfrakturer, hazardkvot 0,41 (95 % KI, 0,22 till 0,75) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för frakturer i underarm, hazardkvot 0,56 (95 % KI, 0,37 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i ländrygg med en procentuell skillnad på 5,7 procent (95 % KI, 3,7 till 7,6) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i höft med en procentuell skillnad på 4,7 procent (95 % KI, 3,4 till 5,9) (låg tillförlitlighet).

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Personer som inte har haft benskörhetsfrakturer och som inte behandlas med systemiskt kortison men som på grund av andra riskfaktorer har en förhöjd frakturrisik kombinerat med låg bentäthet".

² Originalbenämning vid bearbetning "Bensspecifika läkemedel (bisfosfonater, denosumab och teriparatid)".

Det går inte att bedöma om zoledronsyra minskar risken för höftfrakturer jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (män) och utan behandling med kortison ger **zoledronsyra jämfört med placebo**

- möjligen en minskad risk för kotfrakturer, riskkvot 0,33 (95 % KI, 0,16 till 0,70) (låg tillförlitlighet)

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (postmenopausala kvinnor och män) och utan behandling med kortison ger **alendronat jämfört med placebo**

- troligen en minskad risk för kotfraktur, riskkvot 0,55 (95 % KI, 0,41 till 0,75) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en ökad bentäthet i lårbenshals, med en procentuell skillnad på 4,4 procent (95 % KI, 2,8 till 6,0) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i ländrygg, med en procentuell skillnad på 5,3 procent (95 % KI 4,3 till 6,3) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i höft med en procentuell skillnad på 2,6 procent (95 % KI 1,5 till 3,7) (låg tillförlitlighet)

Det går inte att bedöma om alendronat minskar risken för fraktur (förutom kotfraktur) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om alendronat minskar risken för någon typ av klinisk fraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om alendronat minskar risken för höftfraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om alendronat minskar risken för fraktur i handled jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (postmenopausala kvinnor och män) och utan behandling med kortison ger **risedronat jämfört med placebo**

- troligen en minskad risk för höftfraktur, riskkvot 0,70 (95% KI, 0,60 till 0,90) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i ländrygg med en procentuell skillnad på 4,5 procent (95 % KI, 3,5 till 5,6) (låg tillförlitlighet)

Det går inte att bedöma om risedronat minskar risken för kotfraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om risedronat minskar risken för fraktur (förutom kotfraktur) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier som undersöker om risedronat ökar bentätheten i lårbenshals (se tabell, Evidensgradering enligt GRADE).

Denosumab jämfört med placebo

Inga studier har identifierats för personer som inte haft benskörhetsfrakturer och inte behandlas med systemiskt kortison men som på grund av andra riskfaktorer har en förhöjd frakturrisik kombinerat med låg bentäthet och behandlats med denosumab. En studie har identifierats där patienterna delats upp i subgrupper med de som inte haft kotfrakturer och de som inte haft frakturer (förutom kotfraktur). Då vi i denna studie inte vet om patienterna haft andra frakturer i samband med detta har vi inte inkluderat studien i underlaget [1].

Teriparatid jämfört med placebo

Inga studier har identifierats för personer som inte har haft benskörhetsfrakturer och som inte behandlas med systemiskt kortison men som på grund av andra riskfaktorer har en förhöjd frakturrisik kombinerat med låg bentäthet och behandlats med teriparatid.

Klinisk kommentar:

Studier som endast redovisar bentäthet har exkluderats från underlaget då bentäthet anses vara ett surrogatmått. Resultaten av interventionerna inom olika populationer är inte konsekvent redovisade i studierna med hänsyn till olika grad av låg bentäthet.

En studie med zoledronsyra administrerade läkemedlet var 18:e månad medan nuvarande praxis är var 12:e månad[2]. I en studie med zoledronsyra gavs endast en singeldos vid baslinjen[3]. I en alendronatstudie gavs en daglig dos av alendronat på 5 mg/dag under de första två studieåren och 10 mg/dag under studieår tre, medan nuvarande praxis är en veckotablett på 70 mg[4]. I en studie med risedronat ges daglig dos 5 mg/dag medan nuvarande praxis är en veckotablett på 35mg[5].

Primärstudierna är uppdelade i populationerna män och kvinnor men vi har inte gjort en särredovisning då det skulle ge ett otillräckligt underlag.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.] I den systematiska översikten rapporteras inte biverkningar. I de inkluderade primärstudierna rapporteras följande biverkningar:

I Reids studie av zoledronsyra inträffade 68 dödsfall utan angiven orsak från studiens randomisering till sjätte året. Av dessa orsakades 41 dödsfall av elakartade tumörer (25 i placebogrupper och 16 i gruppen som fick zoledronsyra), 8 av stroke (7 i placebogrupper och 1 som fått zoledronsyra) och 7 av hjärtsjukdom (3 i placebogrupper och 4 i gruppen som fick zoledronsyra). Inga atypiska lårbensfrakturer eller käkbensnekroser rapporterades i någon av grupperna [2].

I studierna med alendronat noterades ingen ökad risk för gastrointestinala besvär eller andra biverkningar [4, 6]

I studierna med risedronat var allvarliga biverkningar lika vanliga i båda grupperna [5, 7]. Bortfall på grund av gastrointestinala besvär var vanligare i placebogrupper i studien av Boonen och medförfattare [7]. För mer kunskap om kända risker vid användning av benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplats och specifika produktmonografier.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det finns många studier inom detta område men få studier har enbart inkluderat personer utan tidigare benskörhetsfrakturer och utan behandling med systemiskt kortison. Få studier har identifierats där man inte haft några frakturer, och därför har vi tagit med studier där populationen haft mindre än 50 procent frakturer vid baslinjen.

En systematisk översikt identifierades som stämde in med frågeställningen [8]. I den systematiska översikten studerade man primär osteoporos vilket kan tolkas som att populationen inte behandlats med kortison. Den systematiska översikten inkluderar studier med olika andel frakturer i populationerna. Vi plockade ut de studier där populationen hade mindre än eller lika med 50 procent frakturer vid baslinjen. Via referenslistor identifierades ytterligare två relevanta studier [2, 3]

Totalt ingår i granskningen tre studier med zoledronsyra, tre studier med alendronat och två studier med risedronat.

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalys.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

| Beskrivning | Antal systematiska översikter | Studier identifierade i systematiska översikten Zhou, 2016 [8] | Handsökta studier |
|---|-------------------------------|--|-------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | | |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 49 | | |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 6 | |
| Handsökta systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | | 2 |

Tabellering av inkluderade studier

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|--|--|---|---|--|---|-------------------------------------|-------|
| Reid, 2018 [2] | Randomised, double-blind, placebo-controlled trial | 2,000 women the mean (\pm SD) age was 71 \pm 5 years with osteopenia (defined by a T-score of -1.0 to -2.5 at either the total hip or the femoral neck on either side) who were 65 years of age or older. 163 (8%) participants had a T-score less than -2.5 Fracturedata at year 6. | Participants were randomly assigned to receive 4 infusions of either zoledronate at a dose of 5 mg (zoledronate group) or normal saline (placebo group) at 18-month intervals | History of non-vertebral fracture after 45 years of age – no (%) Placebo: 238 (23.8) Zoledronate: 237 (23.7) Prevalent vertebral fracture – no (%) Placebo: 126 (12.6) Zoledronate: 137 (13.7) 163 women had a baseline T-score <-2.5 | Any fragility fracture Placebo: 190/1,000 Treatment: 122/1,000 Hip fractures Placebo: 12/1,000 Treatment: 8/1,000 Vertebral fracture (symptomatic) Placebo: 34/1,000 Treatment: 14/1,000 Non-vertebral fragility fracture Placebo: 148/1,000 | Hip fractures Hazard ratio (HR) 0.66 (0.27 to 1.16) Vertebral fracture (symptomatic) Hazard ratio (HR) 0.41 (0.22 to 0.75) Non-vertebral fragility fracture Hazard ratio (HR) 0.66 (0.51 to 0.85) Forearm or wrist Hazard ratio (HR) 0.56 (0.37 to 0.85) | Some concern ¹ | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|--|--|---|--|--|--------------------------|-------------------------------------|-------|
| | | | | | Treatment: 101/1,000 Forearm or wrist Placebo: 63/1,000 Treatment: 36/1,000 | | | |
| Boonen, 2012 [9] | Randomised, placebo-controlled, double blind trial | Men 50–85 years with primary osteoporosis or osteoporosis associated with low testosterone | Iv infusion 5 mg zoledronic acid or placebo at baseline and 12 month, followed until 24 month | 33% with vertebral fracture at baseline in placebo group, 31% with vertebral fracture in treatment group | Radiological vertebral fracture Relative risk: 0.33 CI 95%, 0.16 to 0.70 P=0.002 Non-vertebral fractures Hazard ratio: 0.6 (0.2 to 2.0) | | Some Concern ² | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|---|---|--|--|--|---|-------------------------------------|-------|
| Grey, 2017 [3] | 3-year open-label extension of a 2-year randomised, placebo-controlled, doubleblind study | Late postmenopausal women with osteopenia | A single baseline dose of 1 mg, 2.5 mg or 5 mg of zoledronate or placebo | Fracture during adulthood 24–29% | 8/75 | Risk ratio (MH, random) 0.83 (0.22 to 3.07) | Some concern ³ | |
| Orwoll, 2000 [6] | Two-year double-blind trial in 241 men | Men 31–87 years (mean 63) with osteoporosis | 10 mg of alendronate or placebo, given daily | Vertebral fractures in placebo group 52%, in alendronate group 49% | Alendronate group BMD Mean (\pm SE) increase in BMD of: - 7.1 \pm 0.3% at the lumbar spine - 2.5 \pm 0.4 % at the femoral neck - 2.0 \pm 0.2% for the total body P<0.001 for all comparisons with base line | The men who received alendronate had a mean (\pm SE) increase in BMD of 7.1 \pm 0.3% at the lumbar spine, 2.5 \pm 0.4% at the femoral neck, and 2.0 \pm 0.2% for the total body (p<0.001 for all comparisons with base line). In contrast, men who received placebo had an increase in lumbar-spine BMD of 1.8 \pm 0.5% (p<0.001 for the comparison with base line) and no significant changes in femoral-neck or total body BMD. The increase in BMD in the alendronate | Some concern ⁴ | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|---------|--------------|---------------|-----------------------|---|---|-------------------------------------|-------|
| | | | | | <p>Placebo group BMD Mean (\pmSE) increase in lumbar-spine BMD of $1.8\pm 0.5\%$</p> <p>$P < 0.001$ for the comparison with base line</p> <p>No significant changes in femoral-neck or total body BMD. The incidence of vertebral fractures was lower in the alendronate group than in the placebo group (0.8% vs. 7.1%, $p = 0.02$).</p> | <p>group was greater than that in the placebo group at all measurement sites ($p < 0.001$). The incidence of vertebral fractures was lower in the alendronate group than in the placebo group (0.8% vs. 7.1%, $p = 0.02$).</p> | | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|--|--|--|--|--|---|-------------------------------------|--|
| | | | | | Men in the placebo group had a 2.4-mm decrease in height, as compared with a decrease of 0.6 mm in the alendronate group (p=0.02). | | | |
| Liberman, 1995 [10] | Multicenter study with women (postmenopausal 45–80 years) randomly assigned to receive placebo or 5, 10, or 20 mg of alendronate per day for 2 years | 165 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements | Alendronate or placebo (5 mg or 10 mg daily for 3 years, or 20 mg for 2 years followed by 5 mg for 1 year) | 20% of the population had vertebral fractures at baseline | | 0.70 (0.62 to 0.79) | Some concern ⁵ | |
| Cummings, 1998 [4] | Randomised, blinded placebo-controlled trial | 4,432 women 54–81 years with a femoral neck BMD of 0.68g/cm ² (corresponds to T-score –1.6) or less but no vertebral fracture | Patients were randomly assigned to either placebo or 5 mg/day of | In the population 35% (placebo) and 36% (treatment) had a history of non-vertebral | Any fracture Placebo: 312/2,218 | Alendronate reduced clinical fractures RH | Some concern ⁶ | Statistically significant decrease of clinical vertebral fractures |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|---------|--------------|--|------------------------------|---|--|-------------------------------------|--|
| | | | alendronate sodium for 2 years followed by 10 mg/day for the remainder of the 3-year trial | fractures since age 45 years | <p>Treatment: 272/2,218</p> <p>Any non-vertebral fracture</p> <p>Placebo: 294/2,218</p> <p>Treatment: 261/2,218</p> <p>Hip</p> <p>Placebo: 24/2,218</p> <p>Treatment: 19/2,218</p> <p>Wrist</p> <p>Placebo: 70/2,218</p> <p>Treatment: 83/2,218</p> <p>Other clinical fractures</p> <p>Placebo: 227/2,218</p> <p>Treatment: 182/2,218</p> | <p>Any clinical fracture RH: 0,86 (0.73 to 1.01)</p> <p>Non-vertebral fractures RH: 0.88 (0.74 to 1.04)</p> <p>Hip fractures RH: 0,79 (0.43 to 1.44)</p> <p>Wrist fractures RH: 1.19 (0.87 to 1.64)</p> <p>Vertebral fractures ≥ 1 vertebral fractures) RH: 0.56 (0.39 to 0.80)</p> <p>Vertebral fractures (≥ 2 vertebral fractures) RH: 0.40 (0.13 to 1.24)</p> <p>Femoral neck BMD: 4.6% (4.0% to 5.1%) with those with femoral neck T-score of -2.5 or less</p> | | was only observed in patients with femoral neck BMD T-score < -2.5 not in patients with BMD -2.5 to -1.6 |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|--|---|---|--|--|---|-------------------------------------|-------|
| | | | | | <p>More than 1 vertebral fractures Placebo: 78/2,218 Treatment: 43/2,218</p> <p>More than 2 vertebral fractures Placebo: 10/2,218 Treatment: 4/2,218</p> | <p>Alendronate increased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.3%) in patients with T-score -2.0 to -2.5</p> <p>Alendronate increased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.4%) in patients with T-score -1.6 to -2.0</p> | | |
| Boonen, 2009 [7] | 2-year, double-blind, randomised, placebo-controlled multicenter study | Men at least 30 years, ambulatory, and had osteoporosis by clinically accepted criteria | Risedronate 35 mg or a matching placebo) once a week at least | 35% had prevalent vertebral fracture at baseline | 2/250 | Treatment with risedronate resulted in a significant increase from baseline to endpoint in lumbar spine BMD compared with placebo (4.5%, 95% CI, 3.5% to 5.6%, p<0.001). Few new vertebral and non-vertebral fractures were reported, with no differences in fracture | Some concern ⁴ | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|--|---|--|---|--------------|--|-------------------------------------|-------|
| | | | | | | rates between the two groups. There was a significant ($p < 0.01$) reduction from baseline in BTM's for the risedronate group compared with placebo at all time points. | | |
| McClung, 2001 [5] | Randomised, placebo-controlled multicenter study | 5,445 women 70–79 years who had osteoporosis (indicated by a T-score for BMD at the femoral neck) | The women were randomly assigned to receive treatment with oral risedronate (2.5 or 5.0 mg daily) or placebo for 3 years | 41% prevalent vertebral fractures at baseline | 232/9,331 | The incidence of hip fracture among all the women assigned to risedronate was 2.8%, as compared with 3.9% among those assigned to placebo (relative risk 0.7, 95% CI, 0.6 to 0.9, $p = 0.02$). In the group of women with osteoporosis (those 70–79 years old), the incidence of hip fracture among those assigned to risedronate was 1.9%, as compared with 3.2% among those assigned to | Low | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment-made by SBU | Notes |
|-------------------------|---------|--------------|---------------|-----------------------|--------------|---|-------------------------------------|-------|
| | | | | | | placebo (relative risk 0.6, 95% CI, 0.4 to 0.9, p=0.009). In the group of women selected primarily on the basis of non-skeletal risk factors (those at least 80 years), the incidence of hip fracture was 4.2% among those assigned to risedronate and 5.1% among those assigned to placebo (p=0.35). | | |

BMD = Bone mineral density; CI = Confidence interval; RH = Relative hazard.

¹No information if outcome assessors were aware of the intervention received by study participants. Women with osteopenia, the population consist of 24% with non-vertebral fracture and 13% that had vertebral fractures at baseline.

²Unclear randomisation process. The population consist of men with primary or hypogonadism associated osteoporosis. 35% of the population had prevalent fractures.

³A 3-year open label extension and subgroups analyse of a double-blind placebo-controlled trial. Risk of bias was assessed on the original study and had low risk of bias [11].

⁴Unclear randomisation process.

⁵No information if the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions. The women were treated with placebo or alendronate (5 or 10 mg daily for 3 years, or 20 mg for 2 years followed by 5 mg for 1 year).

⁶Unclear randomisation. The population consisted of patients with no vertebral fractures and 35–36% with a history of non-vertebral fractures since age 45 at baseline. The dose of alendronate has changed over time. After 2 years a double dose was given. The population consist of 37% women with osteoporosis and 67% with osteopenia.

Evidensgradering enligt GRADE

| Effektmått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|-----------------------------------|--------------|--|--|---|--|
| Höftfraktur | Zoledronsyra | 20/2 000 (1) [2] | Hazardkvot 0,66 (0,27 till 1,16) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| Kotfraktur | Zoledronsyra | 48/2 000 (1) [2] | Hazardkvot 0,41 (0,22 till 0,75) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk | Precision (-1) ³ Överförbarhet (-1) ² |
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Zoledronsyra | 249/2 000 (1) [2] | Hazardkvot 0,66 (0,51 till 0,85) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk | Precision (-1) ³ Överförbarhet (-1) ² |
| Fraktur av underarm eller handled | Zoledronsyra | 99/2 000 (1) [2] | Hazardkvot 0,56 (0,37 till 0,85) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk | Precision (-1) ³ Överförbarhet (-1) ² |
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Zoleronsyra | 8/75 (1) [3] | Riskkvot (random effekt) 0,83 (0,22 till 3,07) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ¹ Överförbarhet (-1) ⁸ |
| Kotfraktur | Zoledronsyra | 37/1 127 [9] | Riskkvot (random effekt) 0,33 (0,16 till 0,70) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk | Risk för snedvridning (-) ⁴ Precision (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| Kotfraktur | Alendronat | 166/4 525 (3) [4, 6, 10] | Riskkvot 0,55 (0,41 till 0,75) | Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Minskar kotfraktur | Risk för snedvridning (-) ⁴ Överförbarhet (-1) ⁷ |

| Effektått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|--|--------------|--|--|--|--|
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Alendronat | 649/5 354 (3) [4, 6, 10] | Riskkvot 0,88 (0,76 till 1,02) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ⁴ Överförbarhet (-1) ⁷ Precision (-2) ⁶ |
| Någon typ av klinisk fraktur (totala populationen) | Alendronat | 584/4 432 (1) [4] | Hazardkvot 0,86 (0,73 till 1,01) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ⁴ Överförbarhet (-1) ² Precision (-1) ⁶ |
| Höftfraktur | Alendronat | 34/4 432 (1) [4] | Hazardkvot 0,79 (0,43 till 1,44) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ⁴ Överförbarhet (-1) ² Precision (-1) ¹ |
| Fraktur handled | Alendronat | 153/4 432 (1) [4] | Hazardkvot 1,19 (0,87 till 1,64) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ⁴ Överförbarhet (-1) ² Precision (-2) ¹ |
| Kotfraktur | Risedronat | 2/250 (1)[7] | Riskkvot 2,27 (0,11 till 47,77) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Risedronat | 15/250 [7] | Riskkvot 0,70 (0,31 till 1,54) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| Höftfraktur | Risedronat | 232/9 331 (1) [5] | Riskkvot 0,7 (0,6 till 0,9) | Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Minskar fraktur | Risk för snedvridning (-) ⁴ Överförbarhet (-1) ² |
| Bentäthet lårbenshals | Alendronate | 4 525 (3) [4, 6, 10] | Procentuell skillnad 4,38 % (2,76 % till 6,00 %) | Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Ökad bentäthet | Överförbarhet (-1) ⁷ |
| Bentäthet i ländrygg | Alendronate | 192 (1) [6] | Procentuell skillnad 5,3 % (4,3 % till 6,3 %) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) | Precision (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ² |

| Effektmått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|--|--------------|--|---|--|--|
| Bentäthet i höft | Alendronate | 209 (1) [6] | Procentuell skillnad 2,6 % (1,5 % till 3,7 %) | Ökad bentäthet Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Precision (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| Bentäthet lårbenshals (yngre med osteoporos) | Risedronat | 1 236 (1) [5] | Procentuell skillnad 3,4 % (KI NA, p-värde NA) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ⁸ Överförbarhet (-1) ² |
| Bentäthet ländrygg | Risedronat | 275 (1) [7] | Procentuell skillnad 4,5 % (3,5 % till 5,6 %) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-) ⁴ Precision (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| Bentäthet ländrygg | Zoledronsyra | 75 (1) [3] | Procentuell skillnad 5,7 % (3,7 % till 7,6 %) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-) ⁴ Precision (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ⁸ |
| Bentäthet i höft | Zoledronsyra | 75 (1) [3] | Procentuell skillnad 4,7 % (3,4 % till 5,9 %) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-) ⁴ Precision (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ⁸ |

¹ Få antal händelser samt brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad.

² Populationen i studien innehåller upp till 50 % frakturer.

³ Få observationer/händelser.

⁴ Oklar randomisering.

⁵ Studien var sponsrad av ett läkemedelsföretag och det finns risk för intressekonflikter eftersom sponsorn varit involverad i samtliga steg i utvärderingen.

⁶ Brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad.

⁷Olika doser av läkemedlet har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen i Sverige. Studierna stäcker sig från 24–48 månader. Populationen i studierna innehåller upp till 50 % frakturer.

⁸Inget presenterat konfidensintervall.

⁹Populationen i studien innehåller upp till 50 % frakturer. Behandlingsregim avviker från nuvarande praxis då man enbart givit en infusion vid baslinjen.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|-------------------|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spi- nal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral frac- ture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 |
| | DARE/762 |
| | Central/ 16034 |
| | CRM/33 |
| | HTA/246 |
| | EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 27 September 2018
Title: benspecifika läkemedel (rad O3:0)

| Search terms | | Items found |
|---|---|-------------|
| Population: osteoporosis | | |
| 1. | exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 29515 |
| 2. | (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf. | 269041 |
| 3. | 1 OR 2 | 306123 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | | |
| 4. | "Alendronate"/ OR "Denosumab"/ OR "Teriparatide"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Risedronate Sodium"/ | 9600 |
| 5. | (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate).ti,ab limited to "pubmed not medline" | 803 |
| 6. | ("zoledronic acid").ti,ab OR (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adroavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo).ti,ab | 3365 |
| 7. | 4 OR 5 OR 6 | 11454 |
| Combined sets & limits (RCTs) | | |
| 8. | 3 AND 7 | 6110 |
| 9. | 8 limited to "therapy (maximizes specificity)" | 1039 |
| 10. | 9 NOT (animals/ not humans/) | 1037 |

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Embase via Elsevier 27 October 2018
 Title: benspecifika läkemedel (rad O3:0)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| 11. 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de | 246,659 |
| 12. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia*' or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 384,039 |
| 13. 1 OR 2 | 462,981 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
| 14. 'alendronic acid'/exp OR 'denosumab'/de OR 'parathyroid hormone[1-34]'/de OR 'zoledronic acid'/de OR 'risedronic acid'/de | 35,354 |
| 15. (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti | 9,556 |
| 16. (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti | 172 |
| 17. 4 OR 5 OR 6 | |
| Combined sets & Limits (Filter): | |
| 3 AND 7 | 20,308 |
| 18. #3 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim | 1,667 |
| 19. 9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 1,655 |
| 20. #9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 1,566 |

Complimentary narrow search ("major topic", outcome)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| 1. 'osteoporosis'/mj OR 'postmenopause osteoporosis'/mj OR 'posttraumatic osteoporosis'/mj OR 'primary osteoporosis'/mj OR 'secondary osteoporosis'/mj OR 'senile osteoporosis'/mj | 57,610 |
| 2. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia*):ti | 68,781 |
| 3. 1 OR 2 | 86,768 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
| 4. 'alendronic acid'/mj OR 'denosumab'/mj OR 'parathyroid hormone[1-34]'/mj OR 'zoledronic acid'/mj OR 'risedronic acid'/mj | 13,527 |
| 5. (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti | 9,562 |
| 6. 4 OR 5 | 14,155 |

Outcome: fractures, bone density quality of life

| | | |
|-----------------------------------|--|---------|
| 7. | 'fragility fracture'/mj or 'hip fracture'/mj or 'spine fracture'/mj or 'falling'/mj or 'bone density'/mj or 'quality of life'/exp | 488,224 |
| 8. | (fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' OR 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab | 240,080 |
| 9. | 7 OR 8 | 692,621 |
| Combined sets & Limits | | |
| 10. | 3 AND 6 AND 9 | 2,090 |
| 11. | 10 AND ('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti)3 | 1024 |
| 12. | 11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 1012 |
| 13. | 11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 955 |

Cochrane Library via Wiley 27 October 2018 (CENTRAL)**Title: bisphosphonates (O3:0)**

| Search terms | Items found | |
|---|---|-------------|
| Population: osteoporosis | | |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 34324 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | | |
| 15. | (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti,ab,kw | 3308 |
| 16. | (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti,ab,kw | 74 |
| 17. | 2 OR 3 | 3308 |
| Combined sets | | |
| 18. | 1 AND 4 | 2585 |
| 19. | 5 NOT (pubmed:an OR Embase:an) | Central/445 |

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

³ Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. McClung, M, Lewiecki, EM, Bolognese, MA, Peacock, M, Weinstein, R, Ding, B, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26.
2. Reid, IR, Horne, AM, Mihov, B, Stewart, A, Garratt, E, Wong, S, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
3. Grey, A, Bolland, MJ, Horne, A, Mihov, B, Gamble, G, Reid, IR. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017; 189(36):E1130-e6.
4. Cummings, SR, Black, DM, Thompson, DE, Applegate, WB, Barrett-Connor, E, Musliner, TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998; 280(24):2077-82.
5. McClung, MR, Geusens, P, Miller, PD, Zippel, H, Bensen, WG, Roux, C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. The New England journal of medicine*. 2001; 344(5):333-40.
6. Orwoll, E, Ettinger, M, Weiss, S, Miller, P, Kendler, D, Graham, J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(9):604-10.
7. Boonen, S, Orwoll, ES, Wenderoth, D, Stoner, KJ, Eusebio, R, Delmas, PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24(4):719-25.
8. Zhou, J, Ma, X, Wang, T, Zhai, S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int*. 2016; 27(11):3289-300.
9. Boonen, S, Reginster, JY, Kaufman, JM, Lippuner, K, Zanchetta, J, Langdahl, B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(18):1714-23.
10. Liberman, UA, Weiss, SR, Broll, J, Minne, HW, Quan, H, Bell, NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. New England Journal of Medicine*. 1995; 333(22):1437-43.
11. Grey, A, Bolland, M, Wong, S, Horne, A, Gamble, G, Reid, IR. Low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(1):286-92.

Rad: O3:1

Tillstånd: Benskörhetsfraktur i rygg eller höft¹

Åtgärd: Antiresorptiva läkemedel²

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kot- eller höftfraktur efter lågenergivåld innebär en mycket hög risk för framtida frakturer och ger en hög påverkan på livskvalitet och funktion och risk för förtida död. Bisfosfonater verkar genom att hämma osteoklasterna och därmed minska nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Läkemedlet stannar kvar länge i skelettet, vilket ger en långvarig positiv effekt på nedbrytningen. Denosumab har också en antiresorptiv effekt men effekten avklingar snabbt efter utsättning.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos kvinnor som genomgått klimakteriet med osteoporos och osteoporosfraktur i rygg eller höft ger **alendronat** jämfört med placebo

- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer, riskkvot 0,52 (95 % KI, 0,39 till 0,71) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskning av antalet frakturer (förutom kotfraktur), riskkvot 0,81 (95 % KI, 0,67 till 0,98) (låg tillförlitlighet).

Hos män med osteoporos och osteoporosfraktur i rygg eller höft ger **alendronat** jämfört med placebo

- möjligen en ökning av bentäthet i ländrygg, absolut skillnad 5,3 procentenheter (95 % KI, 4,3 till 6,3) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökning av bentäthet i lårbenshals, absolut skillnad 2,6 procentenheter (95 % KI, 1,6 till 3,7) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökning av bentäthet i höft, absolut skillnad 2,6 procentenheter (95 % KI, 1,5 till 3,7) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av alendronat på kotfraktur vid osteoporos hos män med osteoporosfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av alendronat på fraktur (förutom kotfraktur) vid osteoporos hos män med osteoporosfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Patienter med osteoporosfraktur i rygg eller höft".

² Originalbenämning vid bearbetning "Antiresorptiva läkemedel (bisfosfonat, denosumab)".

Hos kvinnor som genomgått klimakteriet med osteoporos och osteoporosfraktur i rygg eller höft ger **risedronat** jämfört med placebo

- troligen en minskning av antalet kotfrakturer, riskkvot 0,51 (95 % KI, 0,32 till 0,79) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en minskning av antalet frakturer (förutom kotfraktur), riskkvot 0,67 (95 % KI, 0,50 till 0,90) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av risedronat på kotfraktur vid osteoporos hos män med osteoporosfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av risedronat på bentäthet i ländrygg vid osteoporos hos män med osteoporosfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Vid osteoporosfraktur i höft hos män och kvinnor ger **zoledronsyra** jämfört med placebo

- troligen en minskning av antalet kotfrakturer, riskkvot 0,35 (95 % KI, 0,15 till 0,81) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en minskning av antalet frakturer (förutom kotfraktur), riskkvot 0,76 (95% KI, 0,67 till 0,86) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en minskning av antalet höftfrakturer, riskkvot 0,62 (95 % KI, 0,47 till 0,83) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av zoledronsyra på kotfraktur vid osteoporos hos män med osteoporosfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av zoledronsyra på bentäthet i ländrygg vid osteoporos hos män med osteoporosfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Hos kvinnor som genomgått klimakteriet med osteoporos och osteoporosfraktur i rygg eller höft ger **denosumab** jämfört med placebo

- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer hos kvinnor med tidigare kotfraktur, riskkvot 0,34 (95 % KI, 0,24 till 0,48) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer hos kvinnor med tidigare fraktur (förutom kotfraktur), riskkvot 0,38 (95 % KI, 0,26 till 0,54) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av denosumab på frakturer (förutom kotfraktur) hos kvinnor med tidigare prevalent kotfraktur (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av denosumab på frakturer (förutom kotfraktur) hos kvinnor med tidigare fraktur förutom kotfraktur (mycket låg tillförlitlighet).

[Här beskriver du om effekten för ett enskilt effektmått alternativt flera effektmått sammantaget är kliniskt relevant eller inte.]

Klinisk kommentar: Lyles och medförfattare 2007 är den enda studien som rekryterat patienter med nyligen genomgången höftfraktur. I övriga studier har de inkluderade patienterna haft kotfraktur samt låg bentäthet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

I de inkluderade primärstudierna är den vanligaste biverkan med läkemedlet alendronate magsmärtor (6,6 % hos kvinnorna som fick 10 mg/dag alendronate jämfört med 4,8 % i placebogruppen). Smärta från muskler och skelett förekom i 4,1 respektive 2,5 procent av fallen, illamående i 3,6 respektive 4,0 procent, dyspepsi i 3,6 respektive 3,5 procent, förstoppning i 3,1 respektive 1,8 procent och diarréer i 3,1 respektive 1,8 procent [4].

Händelser som resulterade i sjukhusvistelse var signifikant högre i placebogruppen än i den grupp som fick alendronate (300, 29,9 %, jämfört med 250, 24,5 %, $p=0,009$) i studien från Black och medförfattare, däremot sågs ingen skillnad vad gäller magsmärtor då man höjde dosen från 5mg/dag till 10 mg/dag. [5]. När man exkluderade kvinnor som besökt sjukhus på grund av frakturer var skillnaden mindre (208, 20,7 %, jämfört med 186, 18,2 %, $p=0,17$). 402 kvinnor (40 %) i placebogruppen rapporterades ha gastrointestinala problem jämfört med 422 (41,3 %) i alendronatgruppen.

Biverkningsprofilen i Reginsters studie med risedronat visar inte på någon skillnad i biverkningar mellan placebo och behandling vid behandling med 5mg/dag. [6]. Inte heller Harris och medförfattare visar på skillnader mellan biverkningar i placebo jämfört med risedronat 2.5mg/dag respektive 5mg/dag. Den största anledningen till att man hoppade av studien var relaterat till gastrointestinala problem[7].

De mest frekventa biverkningarna i Lyles studie med zoledronsyra som gavs 5mg var 12 månad, var pyrexia, muskelvärk (myalgia)[8]. I Blacks studie från 2007 var antalet patienter som dog, fick allvarliga biverkningar eller avbröt studien på grund av biverkningar inte signifikant olika mellan

placebogruppen och gruppen som fick zoledronsyra 5mg var 12 månad [9]. Det kan däremot inte uteslutas att det kan finnas skillnader mellan grupperna. För mer kunskap om kända risker med benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplatser [10-13].

Vilka studier ingår i granskningen?

En relevant systematisk översikt hittades men författarna till den hade inte gjort någon bedömning av risk för snedvridning hos de inkluderade studierna [14]. SBU gjorde därför en egen bedömning och kom fram till att några studier hade hög risk för snedvridning. SBU utförde därefter en metaanalys av de studier som bedömdes ha måttlig eller låg risk för snedvridning [4-6, 8, 15-17]. En systematisk översikt om alendronat från 2008 [18] och en om risedronat från 2008 [19] kontrollerades även för inkluderade studier mot den systematiska översikt som ingår i underlaget för att inte missa eventuella studier. Där identifierades en studie som inte tagits upp i den inkluderade systematiska översikten [7].

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalyser.]

[Här anger du studier som exkluderats efter läsning i fulltext som känns viktiga att visa att man värderat. Ge också en kort motivering varför.]

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Vi gjorde en sökning där vi sökte efter studier på män eftersom inga sådana studier framkommit. Tre studier hittades. Dessa inkluderade män med både fraktur och icke-fraktur vid baslinjen. Större studier på män saknas.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

| Beskrivning | Antal systematiska översikter | Antal primärstudier identifierade i systematisk översikt (Saito, 2017) [14] | Handsökta primärstudier | Extra sökning på studier på män (se tabell inkluderade studier på män) | Totalt antal inkluderade studier |
|---|---|---|-------------------------|--|----------------------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | | | 1 952 | |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 54 | | | 21 | |
| Systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 systematisk översikt (hög risk för systematiska fel). I den systematiska översikten ingår 6 studier (med frakturer vid studiens början) dessa har plockats ur den systematiska översikten och analyserats av SBU. | 6 | 3 | 3 | 11 |

Tabellering av inkluderade studier

| Author, year reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Outcome/Results | Risk of bias (SBU) | Notes |
|------------------------|--|---|------------------------------|---|---|----------------------------|---|
| Liberman, 1995 [4] | Multicenter study with women (postmenopausal 45–80 years) randomly assigned to receive placebo or 5, 10, or 20 mg of alendronate per day for 2 years | 165 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements | I: Alendronate C: Placebo | 20% of the population had vertebral fractures | Risk ratio: 0.70 (0.62 to 0.79) | Some concerns ³ | |
| Black, 1996 [5] | Women 55–81 years with at least one vertebral fracture at baseline 2,027 women were randomly assigned placebo (1,005) or alendronate (1,022) and followed up for 36 months. The dose of alendronate (initially 5 mg daily) was increased (to 10 mg daily) at 24 months, with maintenance of the double blind. | 2,027 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements | I: Alendronate C: Placebo | All participants in the study had primary vertebral fracture, 58% of the population also had other types of fractures | Relative hazard: 0.45 (0.45 to 0.46) weight 35.2% | Some concerns ⁴ | No information if outcome assessors were aware of the intervention received by study participants |
| Quandt, 2005 [15] | Doubleblind, multicenter study | 940 postmenopausal women, 55 to 80 years, with prior osteoporotic | I: Alendronate C: Placebo | A subgroup of patients with an existing | Relative risk: 0.34 (0.12 to 0.84) | Low | |

³ No information if the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions. During the first 2 years women were randomised to either placebo or 5, 10 or 20 mg of alendronate per day. The dose was decreased from 20 mg/day to 5mg/day for the 3rd year.

⁴ The dose was increased from 5 mg/day to 10mg/day at 24 months and continued up to final follow up at 36 months which is not recommended dose in Sweden.

| | | | | | | | |
|---------------------|---|---|--|--|---|----------------------------|--|
| | | fractures at the baseline measurements | | vertebral fracture (FIT I study), 50% of the population has other fractures (no details on what kind of fractures) | | | |
| Reginster, 2000 [6] | | 690 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements | I: Risedronat C: Placebo | 2 or more vertebral fractures at baseline | Relative risk: 0.60 (0.56 to 0.64) weight 23.1% | Some concerns ⁵ | No information whether the allocation sequence was concealed until participants were recruited and assigned to interventions. No information whether outcome assessors were aware of the intervention received by study participants. |
| Harris, 1999 [7] | Randomised, double-blind placebo-controlled trial | 2,458 postmenopausal women younger than 85 years with at least one vertebral fracture | Oral treatment for 3 years with risedronate 2.5 or 5 mg per day or placebo | Subject with prevalent fractures was 79–85% | New vertebral fractures (radiological) Relative risk: 0.59 (0.43 to 0.82) p=0.003 | Low | Year 1 the population was given either placebo, risedronat 2.5 mg/d or 5 mg/d. The remaining year 2-3 the risedronate dose was |

⁵ Randomisation process unclear.

| | | | | | | | |
|-----------------|--|--|---|---|--|-----|--|
| | | | | | <p>Nonvertebral fractures Relative risk: 0.6 (0.39-0.94) p=0.02</p> <p>Bone mineral density (BMD) compared with placebo Lumbar spine: (5.4% vs. 1.1%) Femoral neck: (1.6% vs. -1.2%)</p> | | 5 mg/day in one treatment group, and the 2.5 mg/d group was discontinued after 1 year. Fracture data in this analysis was taken at year 3. |
| Lyles, 2007 [8] | Randomised, double-blind, placebo-controlled trial | Of a total of 2,127 patients, 1,065 were randomly assigned to receive zoledronic acid and 1,062 patients were assigned to receive placebo. All patients who were enrolled in the trial had a recent hip fracture and were unable or unwilling to take an oral bisphosphonate | I: Zoledronsyra C: Placebo | Recent hip fractures | <p>Any fractures Hazard ratio: 0.65 (0.50 to 0.84) p=0,001</p> <p>Nonvertebral fractures Hazard ratio: 0.74 (0.56 to 0.98)</p> <p>Vertebral fractures Hazard ratio: 0.53 (0.32 to 0.91)</p> | Low | Includes both men and women |
| Black, 2007 [9] | Double-blind placebo-controlled trial | 7,765 women, placebo 3,876, treatment 3,889 | Intervention: Zoledronic acid iv 5 mg yearly or placebo, infused at month 0, 12 and 24, followed until 36 month | 62-65% had vertebral fracture at baseline | Radiologic vertebral fracture: 0.30; 95% confidence interval (0.24 to 0.38) and reduced the | Low | |

risk of hip fracture by 41% (1.4% in the zoledronic-acid group vs. 2.5% in the placebo group; hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.42 to 0.83).

Nonvertebral fractures, clinical fractures, and clinical vertebral fractures were reduced by 25%, 33%, and 77%, respectively (p<0.001 for all comparisons).

Zoledronic acid was also associated with a significant improvement in bone mineral density and bone metabolism markers.

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|---|---|---|---|------------------------|---|
| <p>McClung, 2011 [17]</p> | <p>Pre-defined subgroup analysis from the FREEDOM study [20]</p> | <p>In the FREEDOM study, 7,808 women aged 60 to 90 years with osteoporosis were randomly assigned to receive subcutaneous injections of denosumab (60 mg) or placebo every 6 months for 3 years. New vertebral and nonvertebral fractures were radiologically confirmed. Subgroup analyses described in this article were prospectively planned before study unblinding to evaluate the effect of denosumab on new vertebral and nonvertebral fractures across various subgroups.</p> | <p>I: Denosumab 60 mg C: Placebo every 6 months for 36 months</p> | <p>Subgroup with prevalent vertebral fractures and subgroup with prior nonvertebral fractures at baseline</p> | <p>Vertebral fractures in patients with prevalent vertebral fractures Risk ratio: 0.34 (0.24 to 0.48)</p> <p>Vertebral fractures in patients with prior non-vertebral fractures Risk ratio: 0.38 (0.26 to 0.54)</p> | <p>Low⁶</p> | <p>The original study (FREEDOM study) where data is taken from has a low risk of bias</p> |
|---------------------------|--|---|---|---|---|------------------------|---|

⁶ A pre-define subgroup analysis, the quality assessment is made on the original study were the subgroups is taken from. The original study has low risk of bias [16].

Tabellering av inkluderade studier på män

| Author, year reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Outcome/Results | Risk of bias (SBU:s) | Notes |
|------------------------|---|--|--|---|--|----------------------------|-------|
| Orwoll, 2000 [3] | Two-year double-blind trial in 241 men | Men 31 to 87 years (mean 63) with osteoporosis | 10 mg of alendronate or placebo, given daily | Vertebral fractures in placebo group 52%, in alendronate group 49% | Absolut difference between alendronate and placebo group (BMD): 5.3 (4.3 to 6.3) at the lumbar spine 2.6 (1.6 to 3.7) at the femoral neck 1.6 (1.0 to 2.1) for the total body 2.6 (1.5 to 3.7) at hip | Some concerns ¹ | |
| Boonen, 2009 [2] | Multinational, 2-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study | Men 30 years or older with osteoporosis | Risedronate 35 mg (n=191) or a matching placebo (n=93) once a week | Prevalent vertebral fractures placebo group 35%, risedronat group 34% | Treatment with risedronate resulted in a significant increase from baseline to endpoint in lumbar spine BMD compared with placebo (4.5%; 95% CI, 3.5% to 5.6%, p<0.001). Few new vertebral and non-vertebral fractures were reported, with no differences in fracture rates | Some concern ³ | |

| | | | | | | | |
|------------------|--|--|---|--|--|----------------------------|---|
| | | | | | between the two groups. | | |
| Boonen, 2012 [1] | Randomised, placebo-controlled, double-blind trial | Men 50–85 years with primary osteoporosis or osteoporosis associated with low testosterone | Iv infusion 5 mg zoledronic acid or placebo at baseline and 12 months, followed until 24 months | 33% with vertebral fracture at baseline in placebo group, 31% with vertebral fracture in treatment group | Radiological vertebral fracture Relative risk: 0.33; 95% confidence interval, 0.16 to 0.70; p=0.002 Nonvertebral fractures Hazard ratio: 0.6 (0.2 to 2.0) | Some concerns ¹ | The population consist of men with primary or hypogonadism-associated osteoporosis. |

1. Oklar randomiseringsprocess. 49–50 % har kotfraktur.

2. Ingen information om studieledaren var blindad vid utvärdering av resultat. Oklar randomiseringsprocess. Endast 34–35 % har kotfraktur.

3. Oklar randomiseringsprocess. Endast 31 % har kotfraktur.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Intervention | Kön | Effektmått | Antal event/deltagare (antal studier) [referens] | Effekt (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|---------|------------------------------|--|--|---|---|-----------|
| Alendronate | Kvinnor | Kotfraktur | 174/3 132 (3) [4, 5, 15] | Riskkvot: 0,52 (0,39 till 0,71) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ² | |
| Alendronate | Kvinnor | Fraktur (förutom kotfraktur) | 353/2 489 (2) [4, 5] | Riskkvot: 0,81 (0,67 till 0,98) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ² | |
| Alendronate | Män | Kotfraktur | 7/226 (1) [3] | Incident av kotfraktur Placebo: 7,1 % Alendronate: 0,8 % (p=0,02) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-1) ³ Överförbarhet (-1) ⁴ | |
| Alendronate | Män | Fraktur (förutom kotfraktur) | 11/226 (1) [3] | Incident av Fraktur (förutom kotfraktur) Placebo: 5,3 % Alendronate: 4,1 % (p=0,8) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁴ | |
| Alendronate | Män | Bentäthet ländrygg | 202 (1) [3] | Absolut skillnad 5,3 % (4,3 till 6,3) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Ökning av bentäthet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ⁴ | |
| Alendronate | Män | Bentäthet lårbenshals | 209 (1) [3] | Absolut skillnad 2,6 % (1,6 till 3,7) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ ökning av bentäthet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ⁴ | |
| Alendronate | Män | Bentäthet höft | 209 (1) [3] | Absolut skillnad 2,6 % (1,5 till 3,7) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ ökning av bentäthet | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-1) ⁴ | |

| Intervention | Kön | Effektmått | Antal event/deltagare (antal studier) [referens] | Effekt (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|-----------------|------------------------------|--|--|---|---|---|
| Risedronat | Kvinnor | Kotfraktur | 200/2 019 (2) [6, 7] | Risikkvot: 0,51 (0,32 till 0,79) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ minskning av antal kotfrakturer | Risk för snedvridning (-1) ¹ | |
| Risedronat | Kvinnor | Fraktur (förutom kotfraktur) | 172/2 439 (2) [6, 7] | Risk kvot: 0,67 (0,50 till 0,90) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ minskning av antal frakturer | Risk för snedvridning (-1) ¹ | |
| Risedronat | Män | Kotfraktur | 2/284 (1) [2] | Absolut skillnad 1 % | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-1) ³ Överförbarhet (-1) ⁷ | Det går ej att göra ett signifikanstest |
| Risedronat | Män | Bentäthet i ländrygg | 250 (1) [2] | Skillnad behandling mot placebo från baslinjen till studiens slut 4,5 % (3,5 till 5,6) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-1) ³ Överförbarhet (-1) ⁷ | |
| Zoledronsyra | Män och kvinnor | Kotfraktur | 163/7 802 (2), [8, 9] | Risikkvot: 0,35 (0,15 till 0,81) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Minskning av kotfraktur | Överförbarhet (-1) ⁹ | I Lyles studie inkluderades män och kvinnor med höftfraktur. Black studie innehåller endast kvinnor. Black, 2007 har radiologisk kotfraktur som primärt utfall men vi har använt klinisk kotfraktur för metaanalys då |

| Intervention | Kön | Effektmått | Antal event/deltagare (antal studier) [referens] | Effekt (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|-----------------|------------------------------|--|--|---|--|--|
| | | | | | | | Lyles har redovisat klinisk fraktur. |
| Zoledronsyra | Män och kvinnor | Fraktur (förutom kotfraktur) | 866/7 802 (2) [8, 9] | Riskkvot: 0,76 (0,67 till 0,86) | Måttligtillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Minskning av fraktur | Överförbarhet (-1) ⁹ | Se kommentar ovan |
| Zoledronsyra | Män och kvinnor | Höftfraktur | 196/7 802 (2) [8, 9] | Riskkvot: 0,62 (0,47 till 0,83) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Minskning av höftfraktur | Överförbarhet (-1) ⁹ | Se kommentar ovan |
| Zoledronsyra | Män | Kotfraktur | 70/1 127 (1) [1] | Relative risk 0,33 (0,16 till 0,70), p=0,002 | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-2) ⁸ | |
| Zoledronsyra | Män | Bentäthet ländrygg | 119 (1) [1] | Skillnad mellan behandlingsgruppen och placebo 6,1 %, p <0,001 | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Överförbarhet (-2) ⁸ | |
| Denosumab | Kvinnor | Kotfraktur | 157/1 736 (1) [17] | Riskkvot 0,34 (0,24 till 0,48) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning av kotfraktur | Risk för snedvridning (-2) ¹¹ | Endast patienter med tidigare prevalent kotfraktur |
| Denosumab | Kvinnor | Kotfraktur | 144/2 219 (1) [17] | Riskkvot 0,38 (0,26, 0,54) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning av kotfraktur | Risk för snedvridning (-2) ¹¹ | Endast patienter med tidigare frakturer (förutom kotfraktur) |
| Denosumab | Kvinnor | Fraktur (förutom kotfraktur) | 161/1 844 (1) [17] | Riskkvot 1,06 (0,78 till 1,44) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹¹ Precision (-1) ¹⁰ | Endast patienter med tidigare prevalent kotfraktur |
| Denosumab | Kvinnor | Fraktur (förutom kotfraktur) | 224/2 340 (1) [17] | Riskkvot 0,84 (0,65 till 1,09) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹¹ | Endast patienter med tidigare |

| Intervention | Kön | Effektmått | Antal event/deltagare (antal studier) [referens] | Effekt (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|-----|------------|--|------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | | | | | tillförlitlighet ⊕○○○ | Precision (-1) ¹⁰ | frakturer (förutom kotfraktur) |

¹Oklar randomisering.

²Olika behandlingsregimer av alendronate i de olika studierna. I en studie har endast 20 % fraktur vid baslinjen.

³Få observationer/händelser.

⁴49–52 % har kotfraktur.

⁵Få observationer/händelser.

⁶49–50 % har kotfraktur.

⁷34–35 % har kotfraktur.

⁸31–33 % har kotfraktur.

⁹62–65 % har kotfraktur i en av de inkluderade studierna.

¹⁰Brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad.

¹¹Studien var sponsrad av ett läkemedelsföretag, risk för intressekonflikter med stor inverkan i alla led.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion
:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 27 September 2018

Title: benspecifika läkemedel.

Manuell granskning för studier på män

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 29515 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*");ti,ab,kf. | 269041 |
| 1 OR 2 | 306123 |

| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
|--|--------------|
| "Alendronate"/ OR "Denosumab"/ OR "Teriparatide"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Risedronate Sodium"/ | 9600 |
| (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate).ti,ab limited to "pubmed not medline" | 803 |
| ("zoledronic acid").ti,ab OR (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo).ti,ab | 3365 |
| <i>4 OR 5 OR 6</i> | 11454 |
| Combined sets & limits (RCTs) | |
| <i>3 AND 7</i> | 6110 |
| 8 limited to "therapy (maximizes specificity)" | 1039 |
| 9 NOT (animals/ not humans/) | 1037 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Embase via Elsevier 27 October 2018

Title: benspecifika läkemedel

Manuell granskning för studier på män

| Search terms | Items found |
|--|----------------|
| Population: osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de | 246,659 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 384,039 |
| <i>1 OR 2</i> | 462,981 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
| 'alendronic acid'/exp OR 'denosumab'/de OR 'parathyroid hormone[1-34]'/de OR 'zoledronic acid'/de OR 'risedronic acid'/de | 35,354 |
| (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti | 9,556 |
| (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti | 172 |
| <i>4 OR 5 OR 6</i> | |
| Combined sets & Limits (Filter: | |
| <i>3 AND 7</i> | 20,308 |

| | |
|--|--------------|
| #3 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim | 1,667 |
| 9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 1,655 |
| #9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 1,566 |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 27 October 2018 (CENTRAL)

Title: bisphosphonates

Manuell granskning för studier på män

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 34324 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
| (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti,ab,kw | 3308 |
| (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti,ab,kw | 74 |
| 2 OR 3 | 3308 |
| Combined sets | |
| 1 AND 4 | 2585 |
| 5 NOT (pubmed:an OR Embase:an) | Central/445 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase
CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Boonen, S, Reginster, JY, Kaufman, JM, Lippuner, K, Zanchetta, J, Langdahl, B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(18):1714-23.
2. Boonen, S, Orwoll, ES, Wenderoth, D, Stoner, KJ, Eusebio, R, Delmas, PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24(4):719-25.
3. Orwoll, E, Ettinger, M, Weiss, S, Miller, P, Kendler, D, Graham, J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(9):604-10.
4. Liberman, UA, Weiss, SR, Broll, J, Minne, HW, Quan, H, Bell, NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333(22):1437-43.
5. Black, DM, Cummings, SR, Thompson, D. The effect of alendronate on rates of vertebral and non-vertebral fractures in women with vertebral fractures: preliminary results of the fracture intervention trial. *Osteoporos-int*. 1996; 6 Suppl 1:94.
6. Reginster, J, Minne, HW, Sorensen, OH, Hooper, M, Roux, C, Brandi, ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000; 11(1):83-91.
7. Harris, ST, Watts, NB, Genant, HK, McKeever, CD, Hangartner, T, Keller, M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999; 282(14):1344-52.
8. Lyles, KW, Colon-Emeric, CS, Magaziner, JS, Adachi, JD, Pieper, CF, Mautalen, C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(18):1799-809.
9. Black, DM, Delmas, PD, Eastell, R, Reid, IR, Boonen, S, Cauley, JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 356(18):1809-22.
10. FASS Vårdpersonal Risedronat.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20091105000037>
11. FASS Vårdpersonal Alendronat.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20131204000047>.
13. FASS Vårdpersonal Denosumab
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090114000052>.
14. Saito, T, Sterbenz, JM, Malay, S, Zhong, L, MacEachern, MP, Chung, KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017; 28(12):3289-300.
15. Quandt, SA, Thompson, DE, Schneider, DL, Nevitt, MC, Black, DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone

- mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clinic proceedings*. 2005; 80(3):343-9.
16. Kanis, JA, Barton, IP, Johnell, O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporosis International*. 2005; 16(5):475-82.
 17. McClung, M, Lewiecki, EM, Bolognese, MA, Peacock, M, Weinstein, R, Ding, B, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26.
 18. Wells, GA, Cranney, A, Peterson, J, Boucher, M, Shea, B, Robinson, V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):Cd001155.
 19. Wells, G, Cranney, A, Peterson, J, Boucher, M, Shea, B, Robinson, V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):Cd004523.
 20. Cummings, SR, San Martin, J, McClung, MR, Siris, ES, Eastell, R, Reid, IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(8):756-65.

Rad: O3:2

Tillstånd: Multipla kotfrakturer, uttalat låg bentäthet¹

Åtgärd: Teriparatid

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kotfraktur efter lågenergivåld innebär en mycket hög risk för framtida frakturer och ger en hög påverkan på livskvalitet och funktion och risk för förtida död. Teriparatid stimulerar benformationen och är identiskt med den biologiskt aktiva delen av bisköldkörtelhormon (PTH). Teriparatid ges som daglig injektion, 20 mikrogram under huden med hjälp av injektionspenna. Preparatet är subventionerat i Sverige för behandling i 18 månader.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos kvinnor som genomgått klimakteriet med osteoporosfraktur i rygg (en eller flera frakturer) ger **teriparatid** jämfört med placebo

- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer (patienter med ≥ 1 kotfraktur), relative risk 0,35 (95 % KI, 0,22 till 0,55) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av teriparatid på antalet kotfrakturer (patienter med >1 kotfraktur), (mycket låg tillförlitlighet).

[Här beskriver du om effekten för ett enskilt effektmått alternativt flera effektmått sammantaget är kliniskt relevant eller inte.]

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

I primärstudierna som ingår i den systematiska översikten rapporterar Neer och medförfattare att 18 procent av kvinnorna som fick 40 µg teriparatid led av illamående och huvudvärk (13 %). I placebogrupperna rapporterades 8 procent av respektive biverkning ($p < 0,001$ och $p = 0,01$). Liknande resultat sågs i gruppen som fick 20 µg teriparatid. 9 procent av kvinnorna som fick 20 µg teriparatid kände yrsel, 3 procent rapporterade kramp i benen (6 % i behandlingsgruppen och 1 % i placebogrupperna). Liknande resultat sågs i gruppen som fick 40 µg teriparatid. För mer kunskap om kända risker med benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplatser[2].

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Patienter med multipla osteoporosfrakturer i rygg".

Vilka studier ingår i granskningen?

En relevant studie på teripatide ingår i underlaget [3].

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalyser.]

[Här anger du studier som exkluderats efter läsning i fulltext som känns viktiga att visa att man värderat. Ge också en kort motivering varför.]

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Vi gjorde en sökning där vi sökte efter studier på män eftersom inga sådana studier framkommit. Tre studier hittades. Dessa inkluderade män med både fraktur och icke-fraktur vid baslinjen. Större studier på män saknas.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

| Beskrivning | Antal systematiska översikter | Totalt antal inkluderade studier |
|---|--|----------------------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 54 | |
| Systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 systematisk översikt (hög risk för systematiska fel) [1]. I den systematiska översikten ingår 1 studie med teripatide [3]. | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Author, year reference | Methods | Participants | Interventions | Fractures at baseline | Outcome/Results | Risk of bias (SBU) | Notes |
|------------------------|-----------------------------|---|--|---|---|----------------------------|-------|
| Neer, 2001 [3] | Randomised controlled study | <p>1,637 postmenopausal women at 99 centers in 17 countries (mean age, 69–71) with a period of at least 5 years since menopause, and with at least 1 moderate or 2 mild atraumatic vertebral fractures on radiographs of the thoracic and lumbar spine, and an ambulatory status</p> <p>For women with fewer than 2 moderate fractures, a value for bone mineral density of the hip or lumbar spine that was at least 1 SD below the mean value in normal premenopausal white women</p> | <p>I: Teriparatide C: Placebo</p> <p>The women gave themselves daily injections of placebo for 2 weeks and were then randomly assigned to receive placebo or 20 or 40 µg of recombinant human parathyroid hormone (1–34) in a regimen of daily, self-administered injections</p> | <p>At least 1 moderate or 2 mild atraumatic vertebral fractures on radiographs of the thoracic and lumbar spine, and an ambulatory status</p> <p>For women with fewer than 2 moderate fractures, an additional criterion for enrollment was a value for bone mineral density of the hip or lumbar</p> | <p>New vertebral fractures occurred in 14 percent of the women in the placebo group and in 5 percent and 4 percent, respectively, of the women in the 20 µg and 40 µg parathyroid hormone groups; the respective relative risks of fracture in the 20 µg and 40 µg groups, as compared with the placebo group, were 0.35 and 0.31 (95% CI, 0.22 to 0.55 and 0.19 to 0.50).</p> <p>New non-vertebral fragility</p> | Some concerns ² | |

² Unclear randomisation procedure. Missing data.

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | spine that was at least 1 SD below the mean value in normal premenopausal white women (age range, 20–35) | fractures occurred in 6 percent of the women in the placebo group and in 3 percent of those in each parathyroid hormone group (relative risk, 0.47 and 0.46, respectively (95% CI, 0.25 to 0.88 and 0.25 to 0.86)). | |
|--|--|--|--|---|--|

Summering av effekt och evidensstyrka

| Intervention | Kön | Effektmått | Antal event/deltagare (antal studier) [referens] | Effekt (95 % KI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|---------|---------------|--|--|---|--|-----------|
| Teriparatide | Kvinnor | ≥1 kotfraktur | 86/892 (1)[3] | Relativ risk 0,35 (0,22 till 0,55) | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning av kotfraktur | Risk för snedvridning (-2) ¹ | |
| Teriparatide | Kvinnor | >1 kotfraktur | 27/892 (1)[3] | Relative risk 0,23 (0,09 till 0,60) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹ Precision (-1) ⁵ | |

¹Oklar randomisering och ej fullständigt rapporterad data.

.

⁵Få observationer/händelser.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the Emtree controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion
:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 27 September 2018

Title: benspecifika läkemedel.

Manuell granskning för studier på män

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 29515 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*");ti,ab,kf. | 269041 |
| 1 OR 2 | 306123 |

| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
|--|-------------|
| "Alendronate"/ OR "Denosumab"/ OR "Teriparatide"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Risedronate Sodium"/ | 9600 |
| (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate).ti,ab limited to "pubmed not medline" | 803 |
| ("zoledronic acid").ti,ab OR (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo).ti,ab | 3365 |
| 4 OR 5 OR 6 | 11454 |
| Combined sets & limits (RCTs) | |
| 3 AND 7 | 6110 |
| 8 limited to "therapy (maximizes specificity)" | 1039 |
| 9 NOT (animals/ not humans/) | 1037 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Embase via Elsevier 27 October 2018

Title: benspecifika läkemedel

Manuell granskning för studier på män

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de | 246,659 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 384,039 |
| 1 OR 2 | 462,981 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
| 'alendronic acid'/exp OR 'denosumab'/de OR 'parathyroid hormone[1-34]'/de OR 'zoledronic acid'/de OR 'risedronic acid'/de | 35,354 |
| (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti | 9,556 |
| (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti | 172 |
| 4 OR 5 OR 6 | |
| Combined sets & Limits (Filter: | |
| 3 AND 7 | 20,308 |

| | |
|--|--------------|
| #3 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim | 1,667 |
| 9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 1,655 |
| #9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 1,566 |

/de= Term from the Emtree controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 27 October 2018 (CENTRAL)

Title: bisphosphonates

Manuell granskning för studier på män

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 34324 |
| Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate | |
| (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti,ab,kw | 3308 |
| (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti,ab,kw | 74 |
| 2 OR 3 | 3308 |
| Combined sets | |
| 1 AND 4 | 2585 |
| 5 NOT (pubmed:an OR Embase:an) | Central/445 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase
CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Saito, T, Sterbenz, JM, Malay, S, Zhong, L, MacEachern, MP, Chung, KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017; 28(12):3289-300.
2. FASS Vårdpersonal Teriparatide
<https://www.fass.se/LIF/result?query=Teriparatide&userType=0>.
3. Neer, RM, Arnaud, CD, Zanchetta, JR, Prince, R, Gaich, GA, Reginster, JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2001; 344(19):1434-41.

Rad: O3:3

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning utan dokumenterad brist på kalcium eller vitamin D hos personer som inte behandlas med systemiskt kortison eller benspecifika läkemedel mot osteoporos

Åtgärd: Kalcium och D-vitamin¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

För att benmetabolismen ska fungera bra behövs adekvata nivåer av kalcium och vitamin D i kroppen. Vitamin D är nödvändigt för att bibehålla kalciumbalansen och ett friskt skelett. Även en mindre uttalad brist leder till negativa konsekvenser för skelettet, och vitamin D bör ges till personer med brist på det. I den åldrande populationen ökar risken för brist på vitamin D och sekundär hyperparathyroidism, särskilt för dem som inte vistas utomhus (vitamin D bildas huvudsakligen via UV-bestrålning av huden) samt vid otillräcklig nutrition.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer (83–93 % kvinnor) med förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning utan dokumenterad brist på kalcium eller vitamin D och som inte behandlas med systemiskt kortison eller benspecifika läkemedel mot osteoporos ger kalcium och vitamin D:

- troligen inte effekt på totala antal frakturer jämfört med placebo eller ingen behandling 95 % KI 0.90(0.78-1.04) RR (måttlig tillförlitlighet)
- troligen inte effekt på frakturer (förutom kotfrakturer) jämfört med placebo eller ingen behandling 95 % KI 0.88(0.75-1.03) RR (måttlig tillförlitlighet)
- troligen inte effekt på höftfraktur jämfört med placebo eller ingen behandling 95 % KI 1.09(0.85-1.39) RR (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen inte effekt på kotfrakturer jämfört med placebo eller ingen behandling 95 % KI 0.63(0.29-1.40) RR (låg tillförlitlighet)

¹ Originalbenämning vid bearbetning ”Kalcium och vitamin D som monoterapi.”

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.] I en av de inkluderade studierna rapporterades biverkningarna förstoppning, obehag i övre delen av buken (epigastic distress) och hyperkalciuri [1]. I en av studierna var den största orsaken till att patienter avbröt studien gastrointestinala symtom. Illamående och hudutslag var andra biverkningar som rapporterades [2]. I en studie rapporterades en liten men signifikant ökning av njursten [3]. I två av studierna skriver man att biverkningarna var få och de skiljde sig inte mellan dem som fick behandling och dem som fick placebo [4, 5]. Doserna för kalcium varierade mellan 500 och 1 200 mg/dag och vitamin D-doserna varierade mellan 400 och 4000 IE/dag. I en studie gavs 300 000 IE som engångsdos.

Vi har kännedom om en systematisk översikt där man studerat biverkningar av kalcium och vitamin D. I den systematiska översikten ses inga skillnader vad gäller dödlighet i de olika grupperna. Däremot ses en statistiskt signifikant ökning av njursten i gruppen som behandlats med kalcium och vitamin D [6]. Samtliga studier som ingår i den systematiska översikten som beskriver biverkningar [6] ingår även i den systematiska översikt som ligger till grund för underlaget om effekt [7]. Biverkningar finns även beskrivna i en produktresumé (SPC)[8].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som innehåller åtta randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 17 927 personer för effektmått höftfraktur, 6 764 personer för effektmått frakturer (förutom kotfraktur), 6 140 personer för effektmått kotfrakturer och 10 064 personer för effektmått totala antal frakturer. Patienterna är 50 år eller äldre. De inkluderade studier som mätt kalcium och vitamin D vid baslinjen har angett nivåer mellan 27,5 till 75 nmol/l och ett kalciumintag på 730 till 1 500 mg/dag.

Den systematiska översikten som ligger till grund för underlaget har inte redovisat några biverkningar därför har biverkningar som tas upp i de inkluderade primärstudierna redovisats. Dessa resultat har inte evidensgraderats.

I studierna är majoriteten av deltagarna kvinnor vilket gör att det inte går att uttala sig om evidensen för män.

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalyser.]

[Här anger du studier som exkluderats efter läsning i fulltext som känns viktiga att visa att man värderat. Ge också en kort motivering varför.]

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018.

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 80 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Utfallsmått | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|---|--|--|----------------------------------|--|
| Zhao, 2017 [7] | Systematic review including 33 RCT's (8 RCT's on calcium and vitamin D) | Community-dwelling adults older than 50 years | I: Calcium 500–1 500 mg/day, vitamin D 400–1 000 IE/day (except in Harwood et al, 2004 (300 000 IE once) C: Placebo or no treatment | Hip fracture was defined as the primary outcome. Secondary outcomes were non-vertebral fracture, vertebral fracture, and total fracture. | Some concerns | In the included studies, the majority of participants are women. |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Åtgärd i intervention - och kontrollgrupp | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Risk ratio (M-H, Fixed 95% CI) ³ | Evidensstyrka ⁴ | Avdrag enligt GRADE ¹ | Kommentar |
|----------------------------------|--|---|---|--|---|---|
| Höftfraktur | I: Kalcium 0,5 – 1,0 g plus vitamin D 400 – 800 IE/dag. Förutom i Harwood et al, 2004 300 000 IE engångsdos C: Dubbel placebo | 17 927 varav 17 062 ⁵ kvinnor (7)(1) Antal frakturer: 254 | 1,09 (0,85–1,39) | Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) | Överförbarhet (-) ⁶ Studiekvalitet (-) ³ | I studierna är majoriteten av deltagarna kvinnor vilket gör det att det inte går att uttala sig om evidensen för män. Den systematiska översikten har inte tittat på tillförlitligheten i sammanvägda resultatet med GRADE eller liknande metod. Inkluderade studier enligt Zhao: I några studier mättes inte koncentrationer av serum 25-hydroxyvitamin D vid studiestart för alla patienter ⁷ . Resultatet skulle kunna ändras om alla deltagares nivåer hade mätts. Några RCT-studier hade låg kvalitet då de t.ex. inte gav information om allokering. Zhao bedömer att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av höftfraktur hos äldre hemmaboende personer. |
| Frakturer (förutom kotfrakturer) | I: Kalcium 0,5 – 1,0 g | 6764 varav 6 112 kvinnor (6)(1) Antal frakturer: 553 | 0,88 (0,75–1,03) | Det sammanvägda resultatet har | Överförbarhet (-) ⁵ Studiekvalitet (-) ⁵ | Zhao kommer fram till att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av frakturer (förutom kotfrakturer) hos äldre hemmaboende personer. |

³SBU skulle använt random effect model p.g.a. olikheter inom och mellan studier men den systematiska översikten använder fixed model vilket påverkar konfidensintervallets bredd.

⁴SBU:s evidensgradering av evidensstyrkan baseras på Zhaos et al kvalitetsbedömning av de inkluderade primärstudierna.

⁵I en inkluderad studie (Avenell, 2004) i metaanalysen framgår inte hur många som var män respektive kvinnor (totalt antal 35).

⁶Populationen består övervägande av kvinnor som kanske inte helt representerar den svenska populationen. Det fanns ett bortfall i några studier vilket Zhao bedömde gav hög risk för snedvridning. Tillsammans blev detta ett avdrag på -1.

⁷SBU:s kommentar: I de studier där man inte mäter koncentrationer av serum 25-hydroxyvitamin D vid studiestart skulle populationen kunna ha haft låga vitamin D-värden vilket skulle kunna resultera i mer sannolik frakturreduktion. Om fler med vitamin D-brist ingår i studien hade det snarare stärkt resultatet att kalcium och vitamin D inte ger någon effekt för denna population.

| Effektmått | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Risk ratio (M-H, Fixed 95% CI) ³ | Evidensstyrka ⁴ | Avdrag enligt GRADE ¹ | Kommentar |
|------------------|--|---|---|---|--|--|
| | plus vitamin D 400 - 800 IE/dag Förutom i Harwood et al, 2004 300 000 IE engångsdos C: Dubbel placebo | | | måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) | | |
| Kotfraktur | I: Kalcium 1 g/dag plus vitamin D 800 IE/dag | 6 140 varav 5 664 kvinnor (3)(1) Antal frakturer: 24 | 0,63 (0,29–1,40) | Det sammanvägda resultatet har lågtillförlitlighet (⊕⊕○○) | Överförbarhet (-) ⁵ Studiekvalitet (-) ⁵ Precision (-1) ⁸ | Zhao kommer fram till att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av kotfrakturer hos äldre hemmaboende personer. |
| Totala frakturer | I: Kalcium 0,6 - 1,5 g/dag plus vitamin D 600 – 1000 IE/dag Förutom i Harwood et al, 2004 300 000 IE engångsdos C: Dubbel placebo | 10 064 varav 9 569 kvinnor (8)(1) Antal frakturer: 693 | 0,90(0,78–1,04) | Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) | Överförbarhet (-) ⁵ Studiekvalitet (-) ⁵ | Zhao kommer fram till att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av totala antalet frakturer hos äldre hemmaboende personer. |

⁸Brett konfidensintervall.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb] | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Dawson-Hughes, B, Harris, SS, Krall, EA, Dallal, GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 1997; 337(10):670-6.
2. Salovaara, K, Tuppurainen, M, Karkkainen, M, Rikkonen, T, Sandini, L, Sirola, J, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(7):1487-95.
3. Jackson, RD, LaCroix, AZ, Gass, M, Wallace, RB, Robbins, J, Lewis, CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(7):669-83.
4. Grant, AM, Avenell, A, Campbell, MK, McDonald, AM, MacLennan, GS, McPherson, GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005; 365(9471):1621-8.
5. Harwood, RH, Sahota, O, Gaynor, K, Masud, T, Hosking, DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age and ageing*. 2004; 33(1):45-51.
6. Kahwati, LC, Weber, RP, Pan, H, Gourlay, M, LeBlanc, E, Coker-Schwimmer, M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018; 319(15):1600-12.
7. Zhao, JG, Zeng, XT, Wang, J, Liu, L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2017; 318(24):2466-82.
8. <https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=0>.

Rad: O3:4

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning hos personer som sällan vistas utomhus

Åtgärd: Kalcium och D-vitamin¹

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

För att benmetabolismen ska fungera bra behövs adekvata nivåer av kalcium och vitamin D i kroppen. Vitamin D är nödvändigt för bibehållande av kalciumbalansen och ett friskt skelett. Svår brist på vitamin D hos vuxna leder i vissa fall till osteomalaci, låg benmassa och ökad frakturrisik. Behandling med vitamin D botar detta tillstånd. Även en mindre uttalad brist leder till negativa konsekvenser för skelettet och vitamin D bör ges till personer med brist på vitamin D. I den åldrande populationen ökar risken för brist på vitamin D och sekundär hyperparathyroidism, särskilt för dem som inte vistas utomhus (vitamin D bildas huvudsakligen via UV-bestrålning av huden) samt vid otillräcklig nutrition. Efter 80 års ålder ökar förekomsten av brist på vitamin D.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer med förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning med en medelålder på över 80 som sällan vistas utomhus ger kalcium och vitamin D som monoterapi:

- möjligen liten minskning av frakturer (exklusive kotfrakturer) jämfört med placebo 0.85 (0.74–0.98) RR (det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet)
- möjligen liten minskning av höftfrakturer jämfört med placebo 0.75 (0.62–0.92) RR (det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet)
- det går inte att bedöma om bentätheten (BMD) i lårbenshalsen ökade jämfört med placebo förändring av BMD från behandlingsstart (det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet)

Kommentar om klinisk relevans; Studierna är utförda av samma forskargrupp. I dessa studier är endast franska kvinnor inkluderade vilket gör att överförbarheten till svenska män och kvinnor kan vara begränsad då det kan finnas olikhet i genetik, frakturincidens (Sverige har högre incidens av höftfrakturer), franska kvinnor har något högre livslängd vilket talar för att kanske både gener och levnadsvanor är lite olika. Kvinnor i södra Europa har i flera studier något lägre nivåer av serum 25-hydroxyvitamin D koncentrationer, kosten ser inte lika ut för kvinnor i Frankrike jämfört med Sverige.

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Kalcium och vitamin D som monoterapi".

Boendeformen i studierna kan skilja sig från varandra då populationen i den ena studien uppges bo på sjukhem och i den andra på serviceboende.

I studierna är samtliga deltagare kvinnor vilket gör det att det inte går att uttala sig om evidensen hos populationen män.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Enligt studierna så nämns illamående, diarré, buksmärta samt hyperkalcemi (förhöjt kalcium i serum) som biverkningar på kalcium och vitamin D. I studierna sågs ingen ökad förekomst av njursten det har dock inte redovisats hur detta har undersökts.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 studier, varav 0 är systematiska översikter och 2 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 3 853 personer för effektmåttet höftfraktur, 3 853 personer för effektmåttet frakturer (förutom kotfraktur) och 170 personer för bentäthet i höft.

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalyser.]

[Här anger du studier som exkluderats efter läsning i fulltext som känns viktiga att visa att man värderat. Ge också en kort motivering varför.]

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. Det är inte nämnt i studierna om de som hade lägsta vitamin D nivåer hade störst nytta av interventionen.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en kompletterande sökning efter primärstudier.

| Beskrivning | Antal systematiska översikter | Antal primärstudier |
|--|-------------------------------|---------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4172 | 1471 |
| Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 39 | 2 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 2 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Antal händelser | Uffall/Resultat | Risk för systematiska fel (bias) |
|--------------------------|---|--|--|--|---|--|
| Chapuy, 1992 [1] | Random allocation. Allocation concealment details following clarification from author Blinding of assessors unclear 2303 of 3270 completed, 3 years | France 3270 women aged 69 to 106 years (mean 84, SD6) living in nursing homes or apartment houses for the elderly Inclusion criteria: ambulant, life expectancy of at least 18 months. Previous fracture and thiazide usage not excluded Disease exclusions: "serious medical conditions" Drug exclusions: corticosteroids, anticonvulsants, thyroxine, fluoride, calcium supplementation | 1. Calcium 1.2 g plus vitamin D3 800 IU orally daily Randomized 1634 women, 877 completed 18 months 2. Double placebo Randomized 1636 women, 888 completed 18 months Treatment period 18 months. | Hip fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 137/1634 Control: 178/1636 Non-vertebral fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 255/1634 Control: 308/1636 | Hip fractures 0,77[0.62,0.95] MH Fixed, 95% CI Non-vertebral fractures 0.83[0.71, 0.96] MH Fixed, 95% CI Femoral BMD changes n=27 active treatment (+2.9 ±, 6.4%) and n=29 placebo (+1.8 ± 9.4%) P value 0.036 | Random sequence generation (selection bias) Allocation concealment (selection bias) |
| Chapuy, 2002 [2] | Random allocation. No further details provided Double-masked, placebo-controlled study, blinding of out- | Residents of 55 apartment houses for elderly people, in France 610 women, mean age 85 years Inclusion criteria: ambulatory (able to walk indoors with cane or walker), life expectancy | I: Calcium 1200 mg and vitamin D3 800 IU daily C: placebo | Hip fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 27/389 Control: 21/194 Non-vertebral fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 69/389 Control: 34/194 | Number of persons sustaining new hip fracture 137/1634 0.64[0,37,1.10] MH Fixed, 95% CI Number of persons sustaining new non-vertebral fracture 1.01 [0.70, 1.47] MH Fixed, 95% CI | Random sequence generation (selection bias) Allocation concealment (selection bias) |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Antal händelser | Uffall/Resultat | Risk för systematiska fel (bias) |
|--------------------------|------------------------------|---|---|-----------------|--|----------------------------------|
| | come assessors not confirmed | <p>of at least 24 months</p> <p>Disease exclusions: intestinal malabsorption, hypercalcaemia (serum calcium > 2.63 mmol/L), chronic renal failure (serum creatinine > 150 µmol/L)</p> <p>Drug exclusions: received drugs known to alter bonemetabolism, such as corticosteroids, anticonvulsants or a high dose of thyroxine, in the past year. Fluoride salts (> 3 months)</p> <p>, bisphosphonates, calcitonin (> 1 month), calcium (> 500 mg daily), vitamin D (> 100 IU daily) the last 12 months</p> | | | Changes BMD of femoral neck BMD after 24 months in 79 treatment (mean -1,2% SD=7.4 and 35 placebo (-4.5% SD=7.1) | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Risk ratio (M-H, Random 95% CI) | Procent förändring av BMD från behandlingsstart (Random 95% CI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------------|---|--|---------------------------------|---|--|--|------------------------------|
| Höftfraktur | I: Kalcium 1,2 g plus vitamin D3 800 IU oral daglig dos C: placebo | 3 853 (2) [1,2] | 0.75 (0.62–0.92) | | Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) | Överförbarhet (-1) ² Studiekvalitet (-1) ³ | Endast kvinnor är studerade. |
| Frakturer (förutom kotfraktur) | I: Kalcium 1,2 g plus vitamin D3 800 IU oral daglig dos C: placebo | 3853 (2) [1,2] | 0.85 (0.74,0.98) | | Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) | Överförbarhet (-1) ¹ Studiekvalitet (-1) ² | Endast kvinnor är studerade. |
| Bentätheten i lårbenshal-sen | I: Kalcium 1,2 g plus vitamin D3 800 IU | 170 (2) [1,2] | | 2.60 (0.24, 4.96) | Det sammanvägda resultatet har | Överförbarhet (-1) ¹ Studiekvalitet (-1) ² Precision (-1) ⁴ | Endast kvinnor är studerade. |

² Studierna endast utförda i Frankrike med en och samma forskargrupp på endast kvinnor. Studierna är från 1992 respektive 2002 och populationen kan ha ändrats

³ Oklar randomisering

⁴ Subgruppen har få patienter (få observationer)

| Effektmått | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Risk ratio (M-H, Random 95% CI) | Procent förändring av BMD från behandlingsstart (Random 95% CI) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|---|--|---------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|-----------|
| | oral daglig dos C: placebo | | | | mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | | |

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling[Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 20 August 2018 (CDSR, DARE & CENTRAL)

Title: Personer >80 år som sällan vistas utomhus – behandling med kalcium samt vitamin D

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer >80 år (som sällan vistas utomhus) | |
| [mh "AGED, 80 AND OVER"] or [Mh "Frail Elderly"] | 883 |
| (oldest old or nonagenarian* or octogenarian* or centenarian* or elderly):ti,ab,kw | 28186 |
| 1 OR 2 | 28420 |
| Intervention: behandling med både kalcium och vitamin D | |
| ([mh "Vitamin D"] or [mh "Vitamin D Deficiency"/TH]) AND [mh "Calcium, Dietary"] | 399 |
| ((vitamin D* OR cholecalciferol) AND calcium):ti,ab,kw | 4683 |
| 4 OR 5 | 4709 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | CDSR/5 |
| 7 NOT (pubmed:an OR Embase:an) | Trials/42 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 16 August 2018

Title: Personer >80 år som sällan vistas utomhus – behandling med kalcium samt vitamin D

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer >80 år (som sällan vistas utomhus) | |
| 'very elderly'/de or 'frail elderly'/de | 89,788 |
| (oldest old OR nonagenarian* OR octogenarian* OR centenarian* OR elderly):ti,ab,kw | 266,978 |
| 1 OR 2 | 340,658 |
| Intervention: behandling med både kalcium och vitamin D | |
| ('vitamin D'/exp or 'vitamin d deficiency'/exp/dm_dt,dm_th) AND ('calcium'/de or 'calcium intake'/de) | 38,073 |
| ((('vitamin D' or 'vitamin D2' or 'vitamin D3' or cholecalciferol) AND calcium):ti,ab,kw | 27,430 |
| 4 OR 5 | 47,607 |
| Outcome: incidens osteoporosfrakturer | |
| 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de | 204,667 |
| ((bone NEXT/1 densit*) or ("bone loss*") OR decalcification or fall or falls or falling or ("accidental fall*") or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw | 299,637 |
| 7 OR 8 | 375,780 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 9 | 1,971 |
| Combined sets, limited to systematic reviews | |
| 10 AND ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR [cochrane review]/lim OR ((systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab,kw)) | 124 |
| 11 NOT ('editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) | 123 |
| Combined sets, limited to randomised controlled trials and other trials | |
| 10 AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de) | 689 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP August 15, 2018

Title: Personer >80 år som sällan vistas utomhus – behandling med kalcium samt vitamin D

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer >80 år (som sällan vistas utomhus) | |
| "AGED, 80 AND OVER"/ or "Frail Elderly"/ | 814507 |
| (oldest old or nonagenarian* or octogenarian* or centenarian* or elderly).ti,ab,kf. | 228620 |
| 1 or 2 | 963188 |
| Intervention: behandling med både kalcium och vitamin D | |
| (exp Vitamin D/ or Vitamin D Deficiency/th) AND Calcium, Dietary/ | 2831 |
| ((vitamin D* OR cholecalciferol) AND calcium).ti,ab,kf. | 20069 |
| 8 or 9 | 21023 |
| Outcome: incidens osteoporosfrakturer | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 128995 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf. | 267866 |
| 11 or 12 | 304830 |
| Combined sets and limits | |
| 7 AND 10 AND 13 | 140 |
| 3 AND 10 AND 13 | 1487 |
| 15 AND limited to (danish or english or norwegian or swedish) | 1336 |
| 16 AND systematic SB | 92 |
| 16 AND limited to "therapy (maximizes sensitivity)" | 939 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Chapuy, MC, Arlot, ME, Duboeuf, F, Brun, J, Crouzet, B, Arnaud, S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New England Journal of Medicine*. 327(23):1637-42.
2. Chapuy, MC, Pamphile, R, Paris, E, Kempf, C, Schlichting, M, Arnaud, S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporosis International*. 13(3):257-64.

Rad: O3:5

Tillstånd: Kvinnor i postmenopausal ålder med systemisk kortisonbehandling eller äldre män med systemisk kortisonbehandling¹

Åtgärd: Benspecifika läkemedel (bisfosfonat, teriparatid, denosumab)

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos, det vill säga benskörhet, beror dels på att mängden benvävnad minskat, dels på att strukturen i skelettet förändrats. Vid osteopeni är tillståndet mindre uttalat men mängden benmassa har minskat. Vid bentäthetsmätning definierar man osteopeni och osteoporos i jämförelse med bentätheten hos en frisk, ung individ. Bisfosfonater fungerar genom att hämma osteoklasterna och därmed minska nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast som veckotablett, eller som intravenös infusion.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid behandling av äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling ger **bisfosfonater (alendronat och risedronat)** jämfört med placebo

- troligtvis en ökning av bentäthet i ländryggen, SMD 3,50 % (95 % KI, 2,90 till 4,10) (måttlig tillförlitlighet)
- troligtvis en ökning av bentäthet i lårbenshals, SMD 2,06 % (95 % KI, 1,45 till 2,68) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om bisfosfonater minskar risken för kotfraktur hos äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om bisfosfonater minskar risken för frakturer (förutom kotfraktur) hos äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling (mycket låg tillförlitlighet).

Inga studier har identifierats för äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling och som behandlats med teriparatid och denosumab som studerar utfallsmåttet fraktur.

¹ Originalbenämning vid bearbetning ”Äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling”.

[Alternativ: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av [åtgärden Y] på [effektmåttet D] vid [tillståndet X].]

[Här beskriver du om effekten för ett enskilt effektmått alternativt flera effektmått sammantaget är kliniskt relevant eller inte.]

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.]

Biverkningar rapporterades mestadels som något som gav upphov till sjukhusvård (det är inte specificerat vad som orsakade detta) och var livshotande eller dödligt. I en studie definierades biverkningar som något som ledde till att patienten inte kunde utföra normala aktiviteter. Få studier gav detaljer om vilken typ av biverkningar som uppstod. För mer kunskap om kända risker vid användning av benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets och FASS webbplatser [1,2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som studerar bisfosfonater. Slutsatserna baseras på 1 343 personer för kotfraktur, 1 245 personer för fraktur (förutom kotfraktur), 2 042 personer för bentäthet i ländrygg och 1 665 personer för bentäthet i lårbenshals.

Inga studier har identifierats som studerat teriparatid eller denosumab jämfört med kontroll. Vi har kännedom om en studie som studerat teriparatid jämfört med alendronat [3] och en studie som har jämfört denosumab med risedronat [4], men dessa ingår inte i underlaget eftersom de inte har jämfört med placebo.

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalyser.]

[Här anger du studier som exkluderats efter läsning i fulltext som känns viktiga att visa att man värderat. Ge också en kort motivering varför.]

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Klinisk relevans

De inkluderade studiernas deltagare består både av män och pre- och postmenopausala kvinnor, antalet patienter för varje utfall är inte stort (1 245–2 045 personer) och behandlingstiden är relativt kortvarig (24 månader) vilket kan ha betydelse för utfallet.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

| Beskrivning | Antal systematiska översikter | Antal primärstudier |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | 621 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 15 | 0 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 | 0 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Kortikosteroidbehandling | Kotfraktur | Fraktur (exklusive kotfraktur) | BMD (bentäthet) ländrygg | BMD (bentäthet) lårbenshals | Risk för systematiska fel (bias) |
|--------------------------|-------------------|---|---|---|--|---|---|---|----------------------------------|
| Allen, 2016 [5] | Systematic review | Adults with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP). | Control (calcium and/or vitamin D and/or placebo) Bisphosphonates (alone or with calcium and/or vitamin D) | The study defined prevention studies by bisphosphonate treatment starting within three months of initiating corticosteroids, while treatment (secondary prevention) studies included those that initiated | Vertebral fracture: Risk ratio (RR) 0.57 (0.35 to 0.91) Risk difference (RD) 0.02 (-0.05 to 0.01) Radiographic follow up: 12–24 months | Risk ratio (RR) 0.79 (0.47 to 1.33) Risk difference (RD) 0.01 (-0.04 to 0.01) Radiographic follow up: 12–24 months | Mean percent change in BMD across control groups was 3.19% (-8.08% to 1.70%) from baseline. Mean percent change in BMD from baseline in bisphosphonate groups was 3.50% higher than control groups (2.90% to 4.10% higher) | Mean percent change in BMD across control groups was 1.59% (-10.49% to 7.31%) from baseline Mean percent change in BMD from baseline in bisphosphonate groups was 2.06% higher than control groups | Low (assessed by SBU, ROBIS) |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Kortikosteroidbehandling | Kolfraktur | Fraktur (exklusive kolfraktur) | BMD (bentätthet) ländrygg | BMD (bentätthet) lårbenshals | Risk för systematiska fel (bias) |
|--------------------------|--------------|------------|---|---|---|--------------------------------|---------------------------|--|----------------------------------|
| | | | | bisphosphonate treatment beyond three months of starting corticosteroid therapy. The mean corticosteroid dose was 5 mg/day or higher. Participants had to be continuing corticosteroid treatment throughout the entire course of the study. | Nonvertebral fracture: Risk ratio (RR) 0.79 (0.47 to 1.33) Risk difference (RD) -0.01 (-0.04 to 0.01) | | DEXA follow-up: 12 months | (1.45% to 2.68% higher) DEXA follow-up: 12 months | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) [referens] | Antal events | Risikkvot (IV, random 95 % KI) | Absolut skillnad i BMD med behandling 12 månader jämfört med kontroll (random 95 % KI) | Evidensstyrka enligt SBU | Avdrag GRADE enligt SBU |
|------------------------------|--|---|--|--|---|--|
| Kotfraktur | 1 343 (12 RCT:er) [5] | Kontroll: 46/597 Alendronat/ risedronat: 31/746 | Riskskillnad -0,02 (-0,05 till 0,01) Risikkvot 0,57 (0,35 till 0,91) | | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ² Överförbarhet (-1) ² |
| Fraktur (förutom kotfraktur) | 1 245 (9 RCT:er) [5] | Kontroll: 30/546 Alendronat/ risedronat: 29/699 | Riskskillnad -0,01 (-0,04 till 0,01) Risikkvot 0,79 (0,47 till 1,33) | | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ¹ Överförbarhet (-1) ² |
| BMD ländrygg | 2 042 (23 RCT:er) [5] | - | - | 3,5 % (2,90 till 4,10) | Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Ökning | Överförbarhet (-1) ² |
| BMD lårbenshals | 1 665 (18 RCT:er) [5] | - | - | 2,06 % (1,45 till 2,68) | Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Ökning | Överförbarhet (-1) ² |

BMD = Bentäthet; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risikkvot

² Få studiedeltagare/få händelser, svårt att bedöma åt vilket håll resultatet går utifrån riskskillnad därför är både risikkvot och riskskillnad med i tabellen.

² Begränsningar vad gäller populationen då även yngre män och kvinnor ingår i studierna. Bisfosfonaterna alendronat och risedronat är redovisade tillsammans och inte var för sig.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

| Search terms | Items found |
|--|-----------------|
| Population: osteoporosis | |
| [mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] | 6159 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*").ti,ab | 18287 |
| 1 OR 2 | 19938 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| [mh "adrenal cortex hormones"] OR [mh "anabolic steroids"] OR [mh "anti-inflammatory agents, steroidal"] OR [mh GLUCOCORTICOIDS] OR [mh "Prednisolone"] | 19059 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab | 4300 |
| 4 OR 5 | 23195 |
| Intervention: bisfosfonater | |
| [mh "diphosphonates"] OR [mh "Alendronate"] | 2334 |
| (Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate).ti,ab | 4283 |
| (Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos).ti,ab | 4282 |
| 7 OR 8 OR 9 | 6607 |
| Combined sets | |
| (3 AND 6 AND 10) | TRIALS/9 |
| Limited to Custom Range: 2016-2018 | |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 30 November 2018

Title: bisfosfonater till personer på systemisk kortisonbehandling

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de | 249,604 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab | 383,521 |
| 1 OR 2 | 466,218 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| 'corticosteroid'/exp OR 'antirheumatic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp | 2,021,936 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*):ti,ab | 536,978 |
| 4 OR 5 | 2,225,496 |
| Intervention: bisfosfonater | |
| 'bisphosphonic acid derivative'/exp | 61,032 |
| (Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate):ti,ab | 26,429 |
| (Aclasta OR adavance OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos):ti,ab | 354 |
| 7 OR 8 OR 9 | 62,593 |
| Combined sets, limited to clinical trials | |
| 3 AND 6 AND 10 | 10,501 |
| #11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND (([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2016-2018]/py | 1,730 |
| 12 AND (AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)) | 566 |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 26 November 2018

Title: bisfosfonater till personer på systemisk kortisonbehandling

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 130524 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*").ti,ab | 137416 |
| 1 OR 2 | 185336 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| exp "adrenal cortex hormones"/ OR exp "anabolic steroids"/ OR GLUCOCORTICOIDS/ OR "Prednisolone"/ | 440205 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab | 380592 |
| 4 OR 5 | 660999 |
| Intervention: bisfosfonater | |
| exp "diphosphonates"/ OR "Alendronate"/ OR "zoledronic acid".nm | 24449 |
| (Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate).ti,ab | 17018 |
| (Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos).ti,ab | 202 |
| 7 OR 8 OR 9 | 29859 |
| Combined sets, limits | |
| 3 AND 6 AND 10 | 1537 |
| 11 NOT (animals/ not humans/) | 1453 |
| 12 limited to (yr="2016 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish)) | 139 |
| 13 limited to "therapy (maximizes sensitivity)" | 91 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 9 January 2019 (CDSR, DARE & CENTRAL)
 Title: teriparatid till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

| Search terms | Items found |
|---|---------------------|
| Population: osteoporosis | |
| [mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] | 6160 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*");ti,ab | 18335 |
| 1 OR 2 | 18081 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| [mh "adrenal cortex hormones"] OR [Mh "anti-inflammatory agents, steroidal"] OR [mh GLUCOCORTICOIDS] OR [mh "Prednisolone"] | 16649 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*);ti,ab | 434605 |
| 4 OR 5 | 43087 |
| Intervention: teriparatide | |
| [mh "Teriparatide"] | 268 |
| (teriparatide OR forsteo OR "Human Parathyroid Hormone (1-34)" OR "hPTH (1-34)").ti,ab | 471 |
| 7 OR 8 | 501 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 9 | CDSR/0 TRIALS/34 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 9 January 2019

Title: teriparatid till personer på systemisk kortisonbehandling (Rad O3:5)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de OR 'fragility fracture'/de OR 'bone density'/exp OR 'hip fracture'/exp OR 'spine fracture'/exp OR 'falling'/de | 250,960 |
| ('bone densit*' OR 'bone mineral densit*' OR 'bone loss*' OR 'decalcification' OR 'fall' OR 'falls' OR 'falling' OR 'accidental fall*' OR 'fragility fracture*' OR 'hip fracture*' OR 'femoral neck fracture*' OR 'trochanteric fracture*' OR 'intertrochanteric fracture*' OR 'subtrochanteric fracture*' OR 'osseous densit*' OR 'osteoporo*' OR 'osteopenia*' OR 'spine fracture*' OR 'spinal fracture*' OR "slip and fall" OR "fall and slip" OR "vertebra fracture*" OR "vertebral fracture*"):ti,ab | 385,596 |
| 1 OR 2 | 468,650 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| 'corticosteroid'/exp OR 'antirheumatic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp | 2,031,433 |
| (Corticosteroid* OR glucocorticoid* OR prednisolone OR steroid*):ti,ab | 510,172 |
| 4 OR 5 | 2,232,943 |
| Intervention: Teriparatid | |
| 'parathyroid hormone[1-34]'/exp | 6,741 |
| (teriparatide OR forsteo OR "Human Parathyroid Hormone (1-34)" OR "hPTH (1-34)") :ti,ab | 3,451 |
| 7 OR 8 | 7,242 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 9 | 2,385 |
| 10 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND (([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 2,176 |
| Study types: systematic review | |
| 11 AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR [cochrane review]/lim OR 'review'/exp OR ((systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 literature):ti,ab) OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly* :ti,ab) | 901 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials | |
| 11 AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de) | 963 |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 26 November 2018

Title: teriparatid till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 131129 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*").ti,ab | 138389 |
| 1 OR 2 | 186492 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| exp "adrenal cortex hormones"/ OR exp "anti-inflammatory agents, steroidal"/ OR GLUCOCORTICOIDS/ OR "Prednisolone"/ | 441283 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab,kf | 390257 |
| 4 OR 5 | 619753 |
| Intervention: Teriparatid | |
| "Teriparatide"/ | 1781 |
| (teriparatide OR forsteo OR "Human Parathyroid Hormone (1-34)" OR "hPTH (1-34)").ti,ab,kf | 2078 |
| 7 OR 8 | 2808 |
| Combined sets, limits | |
| 3 AND 6 AND 9 | 220 |

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| [mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8675 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*") | 17583 |
| 1 OR 2 | 21743 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| [mh "adrenal cortex hormones"] OR [mh "anti-inflammatory agents, steroidal"] OR [mh GLUCOCORTICOIDS] OR [mh "Prednisolone"] | 16649 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*) | 44715 |
| 4 OR 5 | 53288 |
| Intervention: denosumab | |
| [mh "Denosumab"] | 215 |
| (Denosumab OR prolia):ti,ab,kw | 629 |
| 7 OR 8 | 629 |
| Outcome: XX | |
| 3 AND 6 AND 9 | 30 |
| Combined sets | |
| | CDSR/0 |
| | DARE/0 |
| | Central/0 |
| | CRM/0 |
| | HTA/0 |
| | EED/0 |

au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 18 January 2019

Title: denosumab till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de | 251,414 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab | 386,275 |
| 1 OR 2 | 386,275 |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| 'corticosteroid'/exp OR 'antirheumatic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp | 2,042,745 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*):ti,ab | 511,035 |
| 4 OR 5 | 2,244,268 |
| Intervention: denosumab | |
| 'denosumab'/de | 7,268 |
| (Denosumab OR prolia):ti,ab | 4,278 |
| 7 OR 8 | 7,521 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 9 | 574 |
| 10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 564 |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 18 January 2019

Title: denosumab till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: osteoporosis | |
| exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ | 131290 |
| (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*"):ti,ab | 138540 |

| | |
|--|---------------|
| <i>1 OR 2</i> | <i>186692</i> |
| Population: personer på systemisk kortisonbehandling | |
| exp "adrenal cortex hormones"/ OR exp "anti-inflammatory agents, steroidal"/ OR GLUCOCORTICOIDS/ OR "Prednisolone"/ | 441641 |
| (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab,kf | 371396 |
| <i>4 OR 5</i> | <i>658972</i> |
| Intervention: denosumab | |
| "Denosumab"/ | 1299 |
| (Denosumab OR prolia).ti,ab,kf | 2275 |
| <i>7 OR 8</i> | <i>2472</i> |
| Combined sets, limits | |
| 3 AND 6 AND 9 | 114 |

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. FASS Vårdpersonal Risedronat.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20091105000037>
2. FASS Vårdpersonal Alendronat.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20131204000047>.
3. Saag, KG, Shane, E, Boonen, S, Marin, F, Donley, DW, Taylor, KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(20):2028-39.
4. Saag, KG, Wagman, RB, Geusens, P, Adachi, JD, Messina, OD, Emkey, R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018; 6(6):445-54.
5. Allen, CS, Yeung, JH, Vandermeer, B, Homik, J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD001347.

Rad: O3:8

Tillstånd: Patienter med osteoporos med misstänkt dålig oral status och med indikation för behandling med antiresorptiva läkemedel.

Åtgärd: Oral hälsoundersökning av tandläkare och behandling för att förebygga risken för käkbensnekros.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Käkbensnekros (osteonecrosis of the jaw, ONJ) orsakad av behandling med benresorptionshämmare (bisfosfonat eller denosumab) är ett ovanligt tillstånd, men risken för att drabbas tycks öka vid längre behandlingstider. Oral hälsoundersökning och behandling skulle kunna förebygga risken för käkbensnekros.

Hur allvarligt är tillståndet?

- Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.
- Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Bedömning av tandläkare avseende risken för käkbensnekros vid osteoporos och dålig oral hälsa med indikation för behandling med antiresorptiva läkemedel.

- Det saknas studier om effekten av förebyggande behandling med oral hälsoundersökning av tandläkare och behandling avseende risken för käkbensnekros före insättning av antiresorptiv behandling jämfört med ingen förebyggande behandling med oral hälsoundersökning och behandling.

Klinisk kommentar: Behandling med benresorptionshämmare (bisfosfonat eller denosumab) används vid behandling av onkologiska tillstånd och då är risken för käkbensnekros avsevärt mycket högre, sannolikt beroende på högre doser av benresorptionshämmare och allvarligare komorbiditet hos de onkologiska patienterna. För den onkologiska patientgruppen har en studie visat att förebyggande arbete med oral hälsoundersökning och behandling före insättning av benresorptionshämmare minskar risken för käkbensnekros [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja.

Vilka studier ingår i granskningen?

Litteratursökningarna genererade 573 unika referenser. Totalt 28 av 573 sammanfattningar av studier bedömdes uppfylla, eller kanske uppfylla, urvalskriterierna och beställdes hem för ytterligare granskning i fulltext. Efter genomläsning av studierna i fulltext exkluderas 28 studier på grund av att de avvek från urvalskriterierna.

- Inga pågående studier har identifierats.
- Ja.

Saknas någon information i studierna?

- Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.
- Ja. [Här beskriver du den information som saknas, till exempel viktiga utfallsmått, biverkningar eller långtidsuppföljning. Max 100 ord.]

Hälsoekonomisk bedömning

[Här ger du i en kort sammanfattning av det hälsoekonomiska underlaget.]

[**Alternativ:** Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.]

[**Alternativ:** Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en kompletterande sökning efter primärstudier.

| Beskrivning | Antal publikationer (sökning efter systematiska översikter) | Antal publikationer (sökning efter primärstudier) |
|---|--|--|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | 593 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 28 | 0 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 0 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Överlevnad | Livskvalitet | Effektmått C – | Effektmått D – | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|--------------|------------|---|------------|--------------|----------------|----------------|----------------------------------|--------------------------|
| | | | | | | | | | Inga studier har hittats |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|---------------|---------------------|--------------------------|
| | | | | | | | Inga studier har hittats |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

UTGÅTT

Evidensgradering enligt GRADE

Inga studier hittades.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporos*[Title] or osteoporos*[Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |

| Combined sets | |
|----------------------|-------------|
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018

Title: Osteoporosis

| Search terms | Items found |
|--|-----------------|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 |
| | DARE/762 |
| | Central/ |
| | 16034 |
| | CRM/33 |
| | HTA/246 |
| | EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Ripamonti, CI, Maniezzo, M, Campa, T, Fagnoni, E, Brunelli, C, Saibene, G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*. 2009; 20(1):137-45.

UTGÅTT

Rad: O3:9

Tillstånd: Förhöjd frakturrisk med osteoporosfraktur i rygg

Åtgärd: Dynamisk ryggortos

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kotfrakturer är mycket vanliga vid osteoporos och uppkommer ofta utan föregående trauma. Frakturerna kan leda till kronisk ryggsmärta, ökad kyfos i bröst- och ländrygg, längdminskning, nedsatt lungfunktion och balans samt försämrad livskvalitet. Personer som har fått kotfrakturer har även en förhöjd risk att drabbas av en ny fraktur. Behandling med dynamisk ryggortos syftar till att påverka hållningen och stärka ryggmusklerna för att dels minska smärta och kyfos, dels förbättra balans och lungfunktion. De vanligaste typerna av dynamiska ryggortoser är thoracolumbarortos (TLO) och viktad kyfosortos (WKO, weighted kypho-orthosis). TLO påverkar bärarens hållning genom att applicera tryck med hjälp av remmar och skenor. Moderna TLO-modeller bärs som en ryggsäck medan mer traditionella modeller är utformade som en korsett. WKO bärs som en liten ryggsäck och påverkar bärarens hållning genom att en lätt vikt placeras mot ryggen för att flytta bärarens tyngdpunkt och stimulera till aktivering av ryggmusklerna. Även flexibla ryggortoser som bärs som klädesplagg kan räknas som dynamiska ryggortoser.

Hur allvarligt är tillståndet?

- Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en stor svårighetsgrad.
- Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.
- Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Det går inte att bedöma om dynamisk ryggortos har någon effekt på smärta, kyfosgrad, funktion eller livskvalitet hos personer med akut kotfraktur eller med osteoporos i ryggen och symtom som efter en tidigare kotfraktur^a jämfört med en kontrollgrupp som inte fick ryggortos oavsett behandlingstid (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma om dynamisk TLO har någon effekt efter 12 veckor jämfört med en kontrollgrupp som inte fick ryggortos hos personer med akut kotfraktur på smärtlindring (mycket låg tillförlitlighet), kyfosgraden (mycket låg tillförlitlighet), ryggmuskeltyrkan (mycket låg tillförlitlighet), fysisk funktion (mycket låg tillförlitlighet), eller livskvalitet (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma om behandling med dynamisk TLO eller WKO i 1 till 12 månader påverkar kyfosgraden hos personer med osteoporos i ryggen och symtom som efter en tidigare kotfraktur^a jämfört med en kontrollgrupp som inte fick ryggortos (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma om behandling med dynamisk TLO i 3 månader eller WKO i en månad påverkar smärta hos personer med osteoporos i ryggen och symtom som efter en tidigare kotfraktur jämfört med en kontrollgrupp som inte fick ryggortos (mycket låg tillförlitlighet).

^a Det vill säga att personen har ökad kyfos och smärta i ryggen, varav en del kan ha haft en tidigare dokumenterat kotfraktur.

- Det går inte att bedöma om behandling med dynamisk TLO eller WKO i 1 till 6 månader påverkar ryggmuskelstyrka, hos personer med osteoporos i ryggen och symtom som efter en tidigare kotfraktur jämfört med en kontrollgrupp som inte fick ryggortos (mycket låg tillförlitlighet).
- Det går inte att bedöma om behandling med dynamisk TLO eller WKO i 1 månad påverkar fysisk funktion (mätt på olika sätt) hos personer med osteoporos i ryggen och symtom som efter en tidigare kotfraktur jämfört med en kontrollgrupp som inte fick ryggortos (mycket låg tillförlitlighet).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av någon ryggortos på livskvalitet jämfört med kontrollgruppen för personer med kroniska besvär efter en tidigare kotfraktur. Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av flexibla ryggortoser på något utfall hos personer med kroniska besvär efter en tidigare kotfraktur.

Klinisk relevans

Träningsprogram för ryggmuskulaturen tycks ge likvärdig effekt på ryggmuskelstyrka som behandling med ryggortos. En av de inkluderade studierna visar att fysisk träning ger ungefär samma effekt som ryggortos [1]. I fyra andra inkluderade studier har både grupper med och utan ryggortos fått instruktioner om att göra ryggövningar, vilket inte visade på någon ökad effekt hos dem som använde ortos [2-5].

En av studierna har bara inkluderat deltagare med akuta kotfrakturer medan de övriga studierna har fokuserat på långvariga besvär. Det är sannolikt att effekterna av en ryggortos skiljer sig vid behandling av akuta och kroniska besvär, men det behövs fler studier för att kunna bedöma detta. Fyra av studierna har inkluderat deltagare både med och utan verifierad kotfraktur, vilket är relevant ur ett kliniskt perspektiv, eftersom endast cirka en tredjedel av alla kotfrakturer diagnostiseras.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om ryggortoser orsakar oönskade effekter eftersom bara en studie systematiskt har rapporterat alla oönskade effekter [1].

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om ryggortoser har någon effekt på uppkomst av nya kotfrakturer. Fyra studier rapporterade att deltagare som använt ryggortos drabbades av nya kotfrakturer i lägre grad eller i samma utsträckning som kontrollgruppen [1,4-6]. Vi bedömer dock att det inte är möjligt att väga samman resultaten eftersom studierna är små och för heterogena sett till population, tid och typ av ortos. De flesta studierna har dessutom en hög eller oklar risk för snedvridning.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sex kontrollerade kliniska studier, varav fyra är inkluderade i publicerade systematiska översikter [7-10]. Slutsatserna bygger på 258 äldre personer med osteoporos eller osteopeni i ryggen och med en genomsnittsålder på 68,7 år (48–93 år), varav 5 procent var män. Studierna var genomförda i Sverige (1 studie), USA (2 studier), Iran (2 studier) och Korea (1 studie). Blindning av deltagare och personal är inte möjlig när man studerar effekten av ryggortoser. Slumpmässig gruppindelning och blindning av de personer som utvärderar subjektiva utfall är

därför centrala för att begränsa riskerna för snedvridning. SBU har tagit extra hänsyn till brister i dessa områden i sin bedömning av studiernas risk för snedvridning och styrkan av de sammanvägda resultaten.

Fem av de inkluderade studierna undersökte ryggortos som en rehabiliteringsåtgärd där studiepopulation hade osteoporos i ryggen, ökad kyfos och kronisk ryggsmärta, oavsett om de hade en dokumenterat tidigare kotfraktur eller inte. En studie undersökte ryggortos efter akut kotfraktur. Studier som fokuserade på traumatiska kotfrakturer samt frakturer i halsryggen har uteslutits.

Studierna varierade avseende vilken typ av ryggortos som deltagarna använde. I fyra studier fick deltagarna använda flexibla viktade kyfosortoser (WKO, eng. weighted kypho-orthosis)[2-5]. WKO är utformad som en liten ryggsäck som riktar ett tryck mot bärarens rygg med hjälp av en lätt vikt (cirka 1 kg) centrerad över kotorna i T10- till L4-regionen, justerat efter individens behov. Metoden antas främja en mer upprätt kroppshållning och aktivering av extensormuskulaturen i ryggen genom att ändra bärarens tyngdpunkt. I tre studier fick interventionsgruppen använda semirigida thoracolumbalortoser (TLO). Kim och medförfattarna ger en ofullständig beskrivning av den TLO som deltagarna använde, men den bedöms vara en mer traditionell ryggkorsett [6]. I två studier fick deltagarna använda en semirigid ryggortos (Spinomed)[1, 2]. Spinomed-ortosen tas på som en ryggsäck och består av en justerbar skena längs ryggraden som fästs över axlarna och runt bäckenet. Denna ortostyp antas verka både genom att stödja ländryggen och stimulera till aktivering av rygg- och magmuskulaturen för att förbättra hållningen.

Studier som har undersökt effekt av rigida ryggortoser, gjorda av till exempel gips eller hård plast, har exkluderats.

Av de 17 studier som identifierades i publicerade systematiska översikter exkluderades alla utom 4 studier. Av de resterande 13 exkluderades 2 på grund av oklarheter och misstänkta oegentligheter [11,12]. Vi har kontaktat studieförfattarna men inte fått svar. Ytterligare 3 exkluderades för att kontrollgrupp saknades [13-16], 3 exkluderades på grund av språk (turkiska och tyska) [17-19] och 4 exkluderades då de utvärderade rigida ryggortoser för patienter med akut OVF [20-23].

Inga pågående studier har identifierats.

Ja.

En opublicerad studie har identifierats i en sökning av databasen på Clinicaltrials.gov den 11 mars 2019 (NCT02180776). Daniel Schaffer, Southeastern Integrated Medical, har anmälts som studieansvarig och Aspen Medical Products har angetts som sponsor eller medforskare. Studien startades i juni 2012 och registrerades som avslutad i mars 2014. Den beskrivs som en randomiserad tvärsnittsstudie med 18 deltagare med ökad kyfos och svår till medelsvår smärta i rygg, och syftade till att bedöma effekten av och säkerheten hos "inelastic thoacolumbarsacral orthosis". Det går inte att bedöma om deltagarna hade osteoporos i ryggen utifrån informationen i studieprotokollet.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Ja.

Hälsoekonomisk bedömning

[Här ger du i en kort sammanfattning av det hälsoekonomiska underlaget.]

[Alternativ: Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom Socialstyrelsen har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.]

[Alternativ: Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.]

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I december 2018 gjordes en radspecifik kompletterande sökning baserat på sökstrategierna angivna i tre av de inkluderade systematiska översikterna [8-10], begränsad till sista sökdatum i den äldsta sökningen, det vill säga oktober 2014 [9].

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) | Antal studier (identifierade i publicerade SÖ) | Antal studier (identifierade i en kompletterande sökning) |
|---|---|--|---|
| Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | | 594 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 8 | 17 | 13 |
| Systematiska översikter/studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 4 | 2 |

*En lista över exkluderade studier och exklusionsorsak finns i Bilaga 1 i väntan på publicering på SBU:s webbplats.

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Studiens varaktighet | MD och SMD beräknad av SBU | | | | Biverkningar – oönskade effekter, följsamhet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|---|---|--|---|---|---|---|--|--|
| | | | | Smärta Ryggrötthet Behov av vila | Kyfosgrad Längd-ändring | Fysisk funktion och styrka | Livskvalitet | | | |
| Kajser Alin, 2019 [1] | RCT | 75 women with OP & backpain, 44% with OVF, no acute OVF I: N=38 Median age (IQR): 77.9 years (68.0 to 83.4) OVF 47.1% C: N=37 Median age: 72.8 years (67.5 to 78.2) OVF 38.2% | I: Semirigid TLO ² increasing from 10 min/day to a minimum of 2 hr/day after 2 weeks (divided into shorter time periods if desired) C: None, waiting list Co-interventions: Use of pain killers, bone specific medication, and calcium and Vitamin D supplements not different between groups Follow-up: 6 months | <u>Back pain</u> (VAS 1–10 ³⁴) Significant improvement over time 3 months: MD –0.77 (–1.81 to 0.28) SMD –0.34 (–0.81 to 0.13) 6 months: MD 0.34 (–0.72 to 1.4) SMD 0.15 (–0.32 to 0.62) <u>Back pain</u> (BORG CR-10) Significant improvement over time No significant differences between any group | <u>Kyphosis</u> No significant differences between any group Data not shown | <u>BES</u> (Newtons) ⁴ 3 months: MD 11.46 (–2.77 to 25.69) SMD 0.37 (–0.10 to 0.84) 6 months: MD 17.07 (2.68 to 31.46) SMD 0.55 (0.07 to 1.02) | <u>HR-QoL</u> (SF-36, QUALEFFO-41, EQ-5D) In protocol but not reported | <u>Adverse events</u> Adverse events are reported systematically Includes 2 new OVF: I: 1 new OVF (car accident) C: 1 new OVF (while cleaning) <u>Loss to follow-up</u> 3/6 month: I: 3/7 (8%/16%) C: 1/3 (3%/8%) <u>Adherence to brace</u> 100% at least 2 hrs per day (patient diary) | Unclear risk of bias (Rob2) [24] Unclear for detection bias (outcome assessor blinding not reported) No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention) | New from line search All participants from Stockholm county, Sweden A third study arm (n=38) omitted, wrong intervention (personalized physiotherapist led exercise) |

² Spinomed semirigid backpack orthosis (Medi Bayreuth, Bayreuth, Germany) is constructed with a steel rail in the back which passes from the C7 to the sacrum and is adapted to the spinal curvature in an upright standing position.

³ Authors used VAS 1–100 scale.

⁴ Isometric BES was determined with the computerized device DigiMax (Mecha-Tronic, Germany). Participants were sitting in a fixed standardized position, fixed by a seatbelt around the hip and chest, with 90° in hip and knee and were asked to press the upper part of the body against a plate for 6 s, mean and max pressures recorded.

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Studiens varaktighet | MD och SMD beräknad av SBU | | | | Biverkningar – oönskade effekter, följsamhet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|--|--|---|--|---|---|---|--|--|
| | | | | Smärta Ryggtrötthet Behov av vila | Kyfosgrad Längd-ändring | Fysisk funktion och styrka | Livskvalitet | | | |
| Kim, 2014 [6] | RCT | 40 patients with acute back pain caused by 1 confirmed OVF (T7 to L3), admitted to study within 3 days of minor trauma I: N=20 Mean age: 66.75 ± 11.00 70% women C: N=20 Mean age: 72.25 ± 10.40 65% women | I: Flexible orthosis ⁵ , when upright for 8 weeks and a 2-week weaning period (TLO) C: No orthosis, walking permitted when patient was comfortable Co-interventions: Opioid use not significantly different between groups over time Follow-up: 2, 6, & 12 weeks after OVF | <u>Back pain</u> (VAS 1–10) ⁶ Significant improvement over time 12 weeks: MD –0.90 (–1.86 to 0.06) SMD –0.57 (–1.20 to 0.06) | <u>Kyphosis</u> Body compression ratio ⁷ 12 weeks: MD 0.06 (–0.08 to 0.20) SMD 0.26 (–0.37 to 0.88) | <u>Function</u> ODI ⁸ Improved significantly over time 12 weeks: MD 1.88 (–4.81 to 8.57) SMD 0.17 (–0.45 to 0.79) | <u>General Health</u> (SF-36 ⁹) 12 weeks: <u>PCS</u> MD 3.30 (–0.72 to 7.32) SMD 0.50 (–0.13 to 1.13) <u>MCS</u> Significantly lower over time, no differences between groups MD 2.20 (–7.94 to 3.54) SMD –0.23 (–0.86 to 0.39) | <u>Adverse events</u> 1 death (brace group, probably not related to trial) <u>Loss to follow-up</u> I: 5 (25%) C: 3 (15%) <u>Adherence to brace</u> 2 partially compliant, others reported as fully compliant | Unclear risk of bias (Rob2) [24] Outcome assessor blinded for body compression, but unclear for other outcomes No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention) | Included in 3 SR's [7–9] Korea There was a delay in fitting the Rigid TLSO. Data provided in graphs without numbers. Extrapolation may have introduced some error. Data for 2- and 6-week follow-ups not assessed. A third study arm (n=20) excluded, wrong intervention (rigid brace) |

⁵ The brace was described as a soft back brace which was custom made, but no further details were provided (How Medicare, Seoul, Korea). We have assumed the brace was a thoracolumbar or dorsal lumbar corset (TLO) as the study focused on osteoporotic thoracolumbar compression factors.

⁶ Patient perceived pain indicated along a 10-cm-long line, measured distance from the mark to the zero point was considered as the VAS score (0 indicates no pain, 10 indicates disabling pain” on the other end of the scale at 10 points).

⁷ Assessed by calculating the ratio between the vertical height of the most compressed anterior section of the injured vertebral body and the posterior vertebral body height at that level.

⁸ Oswestry Disability Index, self-administered questionnaire measuring back-specific function (0-100, 0 complete disability).

⁹ The raw scores for the eight subscales and the two summaries of the SF-36 (Physical Function, Role Physical, Bodily Pain, General Health, Vitality, Social Function, Role Emotion, and Mental Health, as well as the Physical Component Summary [PCS] and the Mental Component Summary [MCS]) were transformed into norm-based scoring according to manual (0-100, 0 worst possible physical or mental state).

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Studiens varaktighet | MD och SMD beräknad av SBU | | | | Biverkningar – oönskade effekter, följsamhet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|--|--|--|--|--|--------------|---|--|-------------------------------------|
| | | | | Smärta Ryggrötthet Behov av vila | Kyfosgrad Längd-ändring | Fysisk funktion och styrka | Livskvalitet | | | |
| Shariatzadeh, 2017 [4] | RCT | 60 women with OP, no OVF, kyphosis Cobb angle 50° to 65° I: N=30 Mean age: 63.1 ± 11.1 C: N=30 Mean age: 63.3 ± 10.8 | I: Flexible WKO ¹⁰ 12 hrs/day while upright C: No orthosis Co-interventions: All were instructed to perform postural exercises at home. Vitamin D injections were administered at start of study; daily calcium supplements and oral Alendronate were prescribed. All were contacted once a month to monitor compliance. Study duration: 12 months | | <u>Kyphosis</u> (Cobb angle) MD -6.60 (-11.99 to -1.21) SMD -0.61 (-1.13 to -0.09) | | | <u>Adverse events</u> 8 new OVF (6 in control group) <u>Loss to follow-up</u> I: 3 (10%) C: 2 (7%) <u>Adherence to brace</u> 100% fully compliant | High risk of bias (Rob2) [24] Allocation concealment and outcome assessor blinding are not described. Both groups were instructed to perform postural exercises at home. Loss to follow-up balanced, but no ITT or raw data No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention) Conflict of interest not declared | New from line search Iran |
| Sinaki, 2002 [5] | RCT (pilot) | 7 women with vertebral OP, with and without his- | I: Flexible WKO ¹¹ (2 lbs) 2 hrs/day while walking | <u>Back pain</u> (VAS 1-10) ⁶ MD -2.10 | <u>Kyphosis</u> No change in Cobb angle across groups, | <u>BES (lbs)</u> ¹² MD 68.13 (-3.14 to 139.40) | | <u>Adverse events</u> No new fractures or subluxations were | High risk of bias (Rob2) [24] | Included in 2 SR's [8,9] USA |

¹⁰ Dynamic Hyperextension Brace with 1 kg weight (Handmade, Shafa Bracing Centre, Iran).

¹¹ Posture Training support (Camp International) with weight applied to the back at the level of the scapulae (T10).

¹² BES measured with strain-gauge isometric dynamometer (BID-2000, Mayo Clinic). Description of participant positioning not provided.

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Studiens varaktighet | MD och SMD beräknad av SBU | | | | Biverkningar – oönskade effekter, följsamhet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|--|---|--|--|--|--------------|---|---|--|
| | | | | Smärta Ryggtrötthet Behov av vila | Kyfosgrad Längd-ändring | Fysisk funktion och styrka | Livskvalitet | | | |
| | | <p>tory of OVF, kyphosis Cobb angle 50° to 65°</p> <p>Age: 70 to 83 years</p> <p>I: N=5</p> <p>C: N=2</p> | <p>C: No orthosis</p> <p>Co-interventions: All were instructed to perform postural exercises at home, medications not mentioned</p> <p>Study duration: 4 weeks</p> | <p>(-5.26 to 1.06) SMD -1.16 (-3.04 to 0.72)</p> | <p>data not shown</p> <p><u>Height</u> I: 2/5 gained height C: 1/2 lost height</p> | <p>SMD 0.93 (-0.87 to 2.72)</p> <p><u>Balance (CDP)</u>¹³ MD 21.60 (13.07 to 30.13) SMD 2.76 (0.03 to 5.49)</p> | | <p>detected at 4 weeks</p> <p><u>Loss to follow-up</u> No loss to follow-up reported</p> <p><u>Adherence to brace</u> Not reported</p> | <p>High risk of bias for random sequence generation and allocation concealment</p> <p>Both groups were instructed to perform postural exercises at home.</p> <p>No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention)</p> | |
| Kaplan, 1996 [2] | RCT (pilot) | <p>30 women with vertebral OP or osteopenia, with and without history of OVF</p> <p>Ia: N=15 Mean age: 68.1 years (57 to 87)</p> <p>Ib: N=15 Mean age 64.2 years (48 to 84)</p> <p>C: N=15</p> | <p>Ia: Semirigid thoracolumbar corset while awake (TLO)</p> <p>Ib: Flexible WKO (0.79 kg weight)¹¹ 4 hrs 2 times/day</p> <p>C: No orthosis</p> <p>Co-interventions: All were instructed to perform postural exercises at home. Brace groups were contacted periodically by a</p> | | | <p><u>BES (lbs)</u>¹² 8 weeks: Data provided but not assessed</p> <p>16 weeks: Ia: MD -0.06 (-13.61 to 3.49) SMD 0.00 (-1.02 to 1.02)</p> <p>Ib: MD 13.21 (-1.00 to 27.42) SMD 0.67</p> | | <p><u>Adverse events</u> C: 2 withdrawals due to acute OVF in control group</p> <p>Ib: 1 withdrawal due to excessive back pain</p> <p><u>Loss to follow-up</u> Ia: 10 (67%) Ib: 0 (0%) C: 4 (27%)</p> | <p>High risk of bias (Rob2) [24]</p> <p>Both groups were instructed to perform postural exercises at home.</p> <p>Intervention groups had extra contact to encourage adherence and remind</p> | <p>Included in 1 SR [9]</p> <p>USA</p> <p>Effect calculations based on individual data provided by authors</p> |

¹³ Balance measured with computerized dynamic posturography (CDP), composite of measurements taken with and without WKO. Stability is measured by progressively challenging the stability of the test subject (scale 0-100, where 0 means the test subject has fallen and 100 means no sway was detected). Age adjusted normal score >=68.

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Studiens varaktighet | MD och SMD beräknad av SBU | | | | Biverkningar – oönskade effekter, följsamhet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|------------------|---|---|---|----------------------------|--|--------------|--|--|----------------------------------|
| | | | | Smärta Ryggröttthet Behov av vila | Kyfosgrad Längd-ändring | Fysisk funktion och styrka | Livskvalitet | | | |
| | | Mean age 70.1 years (51 to 84) | physician to monitor progress and encourage compliance. Study duration: 8 and 16 weeks | | | (-0.08 to 1.42) | | <u>Adherence to brace</u> Participants below 80% compliant "withdrew" (1 50% compliant person (1b) did not withdraw) | them to exercise (coaching effect). Ia: Unacceptably high withdrawal rate (10/15) Unclear risk of conflict of interest: Received funding from brace manufacturer, no statement of no conflict No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention) | |
| Raeissadat, 2014 [3] | Prospective NRCT | 31 women with vertebral OP, no OVF in last 6 months, kyphosis Cobb angle 35° to 55° I: N=11 Mean age: 65.6 years C: N=20 Mean age: 62.4 years | I: Flexible WKO ¹⁴ 30 min 2 times/day (convenient sampling) C: No orthosis (matched for age weight and height) Co-interventions: All were instructed to perform postural exercises at home | | | Functional reach test (cm): MD 5.21 (3.08 to 7.34) SMD 1.83 (0.88 to 2.77) TUG (sek): MD -1.26 (-2.11 to -0.41) SMD -1.16 (-2.02 to | | <u>Adverse events</u> None reported <u>Loss to follow-up</u> I: 2 (18%) C: 1 (5%) <u>Adherence to brace</u> 100% fully compliant | High risk of bias (Rob2) [24] No randomisation Both groups were instructed to perform postural exercises at home. | Included in 1 SR [9] Iran |

¹⁴ TechnoTan, harness with a 2-pound weight in a pouch centered at the posterior of the spine between T10 and L4.

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Studiens varaktighet | MD och SMD beräknad av SBU | | | | Biverkningar – oönskade effekter, följsamhet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|------------|--|---|----------------------------|--|--------------|--|--|-----------|
| | | | | Smärta Ryggtrötthet Behov av vila | Kyfosgrad Längd-ändring | Fysisk funktion och styrka | Livskvalitet | | | |
| | | | and to walk 30 min/day, all were prescribed calcium and vitamin E supplements and Alendronate, regular telephone contact to monitor adherence Study duration: 4 weeks | | | –0.30) Unilateral stance test (max 30 seconds): MD –0.63 (–7.12 to 5.86) SMD –0.7 (–0.86 to 0.72) | | Non-compliant participants withdrawn | Non-compliant participants withdrawn from study, no ITT No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention) | |

Abbreviations: **ADL** = Activities in daily life, validated tool for the measurement of function; **BES** = Back Extensor Strength; **EQ5D** = EuroQol-5D measures health status in 5 dimensions; **IQR** = Interquartile range; **MD** = Mean difference (after treatment); **NRCT** = Non-randomised controlled trial; **OP** = Osteoporosis; **OVF** = Osteoporotic vertebral fracture; **QoL** = Quality of life; **TUG** = Timed up and go; **QUALEFFO-41** = A 41-item quality of life instrument developed for patients with vertebral compression fractures; **RCT** = Randomised controlled trial; **SMD** = Standard mean difference; SR = Systematic review; **TLO** = Thoracolumbar orthosis; **VAS** = Visual analog scale; **WKO** = Weighted kypho-orthoses, used for posture training.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier) [referens] | Effekt i kontrollgruppen (medelvärde mätt efter behandlingstiden) | Absolut effekt (K-I, medelvärdes skillnad efter behandlingstiden) | Standardiserad medelvärdeskilnad | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|---|---|---|----------------------------------|-------------------------------------|--|-----------|
| Smärta (VAS 1-10) vid akut kotfraktur | TLO, 12 veckor | | | | | | |
| | N=40 (1) [6] | 4,5 cm | MD -0,90 (-1,86 till 0,06) | SMD -0,57 (-1,20 till 0,06) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| Smärta (VAS 1-10) vid osteoporos i ryggen, ökad kyfos och kronisk ryggsmärta, delvis med dokumenterat tidigare kotfraktur | TLO, vid studiens slut / 3 månader | | | | | | |
| | N=70 (1) [1] | 2,765 cm | MD -0,77 (-1,81 till 0,28) | SMD -0,34 (-0,81 till 0,13) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| | TLO, 3 månader efter studiens slut / 6 månader | | | | | | |
| | N=70 (1) [1] | 2,155 cm | MD 0,34 (-0,72 till 1,4) | SMD 0,15 (-0,32 till 0,62) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| | WKO, 4 veckor | | | | | | |
| | N=7 (1) [5] | 5,5 cm | MD -2,10 (-5,26 till 1,06) | SMD -1,16 (-3,04 till 0,72) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ³ Precision (-3) ⁴ | |
| Kyfosgrad | TLO, 12 veckor (kroppskompressionskvot) | | | | | | |

¹ Avdrag för snedvridning: ingen blindning av deltagare (omöjlig) och blindning vid bedömning av utfall inte rapporterat (nyckeldomän).

² Avdrag för precision: Resultatet baseras på en studie med få studiedeltagarna konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som är förenliga med såväl minskning och ökning av utfallet.

³ Avdrag för snedvridning: ingen randomisering eller blindning av allokeringen; ingen blindning av deltagare (omöjlig), interventions- och kontrollgrupper förskrevs hemövningar i kroppshållning, och blindning vid bedömning av utfall inte rapporterat (nyckeldomän).

⁴ Avdrag för precision: resultatet baseras på en studie med väldigt få studiedeltagarna konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som är förenliga med såväl minskning och ökning av utfallet.

| | | | | | | | |
|---|--|--|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------|
| vid akut kotfraktur | N=40 (1) [6] | 0,545 | MD 0,06 (-0,08 till 0,20) | SMD 0,26 (-0,37 till 0,88) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ⁵ Precision (-2) ² | |
| Kyfosgrad vid osteoporos i ryggen, ökad kyfos och smärta i ryggen, delvis med dokumenterat kotfraktur | WKO och TLO, 1 till 12 månader (Cobb vinkel) | | | | | | |
| | N=178 (3) [1,4-6] | Ingen statistisk skillnad mellan grupper | | | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ⁶ Precision (-1) ⁷ Heterogenitet (-1) ⁸ | |
| Funktion (olika mått) vid akut kotfraktur | SF-36 (Physical Component Summary, 1-100, 0 lägsta möjliga fysiska hälsa), TLO, 12 veckor | | | | | | |
| | N=40 (1) [6] | 30,3 | MD 3,30 (-0,72 till 7,32) | SMD 0,50 (-0,13 till 1,13) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| | Oswestry Disability Index (1-100, 0 högsta funktionsnedsättning), TLO, 12 veckor | | | | | | |
| | N=40 (1) [6] | 35,95 | MD 1,88 (-4,81 till 8,57) | SMD 0,17 (-0,45 till 0,79) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| Extensor-muskelstyrka i rygg (BES) (olika mått) vid osteoporos i | WKO och TLO, 1 till 4 månader | | | | | | |
| | N=112 (4) [1,2,5] ⁹ | | | SMD 0,42 (0,04 till 0,80) | Mycket låg tillförlitlighet | Risk för snedvridning (-1) ¹⁰ | Se Figur 1: Forest plot på |

* SBU:s arbetsdokument. Eventuellt ska läggas upp på SBU:s webbsida.

⁵ Avdrag för snedvridning: ingen blindning av deltagare (omöjlig).

⁶ Avdrag för snedvridning: ingen blindning av deltagare (omöjlig) i någon av studie. Resultatet baseras på 3 oberoende studier med oklar till hög risk för snedvridning; 2 studier anger ett narrativ resultat "ingen skillnad mellan grupperna" som dock anses ha en låg risk för snedvridning, den tredje studien har en hög risk för snedvridning.

⁷ Avdrag för precision: Det saknas siffror för att fastställa ett punktstimat och konfidensintervall för effekten.

⁸ Avdrag för heterogenitet: Studierna är olika. Försöket varade från 4 veckor till 12 månader, och ortosen kunde vara TLO eller WKO. Det finns godanledning att tro tiden kan spela en stor roll i effekten.

⁹ Studien (Kaplan 1996) har 2 interventionsgrupper, kontrollgruppen har delats mellan interventionsgrupper.

¹⁰ Avdrag för snedvridning: ingen blindning av deltagare (omöjlig) i någon av studie. Resultatet baseras på 3 oberoende studier, 2 med oklar och en med hög risk för snedvridning.

| | | | | | | | |
|--|---|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--|---|--------------------------|
| ryggen, ökad kyfos och smärta i ryggen, delvis med dokumenterat tidigare kotfraktur | | | | | ⊕○○○ | Precision (-2) ¹¹ | metaanalysen (Bilaga 2*) |
| | BES/Extensor-muskelstyrka i ryggen (Newtons), TLO, 6 månader | | | | | | |
| | N=70 (1) [1] | 65,41 n | MD 17,07 (2,68 till 31,46) | SMD 0,55 (0,07 till 1,02) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |
| Funktion (olika mått) vid osteoporos i ryggen, ökad kyfos och smärta i ryggen, delvis med dokumenterat tidigare kotfraktur | Unilateral stance (max 30 sekunder), WKO, 4 veckor | | | | | | |
| | N=28 (1) [3] | 18,81 sek | MD -0,63 (-7,12 till 5,86) | SMD -0,7 (-0,86 till 0,72) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹² Precision (-3) ⁴ | |
| | Balans (1-100, 0 betyder att deltagaren har ramlat), normal ≥68 för åldersgrupp, WKO, 4 veckor | | | | | | |
| | N=7 (1) [5] | 55 | MD 21,60 (13,07 till 30,13) | SMD 2,76 (0,03 till 5,49) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ³ Precision (-3) ⁴ | |
| | FR/Functional reach, WKO, 4 veckor | | | | | | |
| N=28 (1) [3] | 26,43 mm | MD 5,21 (3,08 till 7,34) | SMD 1,83 (0,88 till 2,77) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹² Precision (-2) ¹³ | | |
| TUG/Timed up and go, WKO, 4 veckor | | | | | | | |
| N=28 (1) [3] | 8,4 sek | MD -1,26 (-2,11 till -0,41) | SMD -1,16 (-2,02 till -0,30) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-2) ¹² Precision (-2) ¹³ | | |

¹¹ Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som är förenliga med såväl minskning och ökning av utfallet; när studierna med hög risk för snedvridning tas bort är förbättring minskad så att konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i styrka (SMD 0,37, -0,10 till 0,84).

¹² Avdrag för snedvridning: ingen randomisering eller blindning av allokering (nyckeldomäner); ingen blindning av deltagare (omöjlig), interventions- och kontrollgrupper förskrevs hemövningar i kroppshållning; deltagare som inte var följsamma avanmälades.

¹³ Avdrag för precision: Resultatet baseras på en studie med väldigt få studiedeltagarna konfidensintervallet är mycket brett.

| | | | | | | | |
|----------------------------------|---|-----|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Livskvalitet vid akut kotfraktur | SF-36 (Mental Component Summary, 1–100, 0 lägsta möjliga livskvalitet), TLO, 12 veckor | | | | | | |
| | N=40 (1) [6] | 8,9 | MD -2,20 (-7,94 till 3,54) | SMD -0,23 (-0,86 till 0,39) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | Risk för snedvridning (-1) ¹ Precision (-2) ² | |

UFGAITE

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporos*[Title] or osteoporos*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts,

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts,

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts,

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

References

1. Kaijser Alin, C, Uzunel, E, Grahn Kronhed, A-C, Alinaghizadeh, H, Salminen, H. Effect of treatment on back pain and back extensor strength with a spinal orthosis in older women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Archives of Osteoporosis*. 2019; 14(1):5.
2. Kaplan, RS, Sinaki, M, Hameister, MD. Effect of Back Supports on Back Strength in Patients With Osteoporosis: A Pilot Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 1996; 71(3):235-41.
3. Raeissadat, SA, Sedighipour, L, Pournajaf, S, Vahab Kashani, R, Sadeghi, S. Effect of Posture Training with Weighted Kypho-Orthosis (WKO) on Improving Balance in Women with Osteoporosis. *Journal of Aging Research*. 2014; 2014:8.
4. Shariatzadeh, H, Modaghegh, BS, Mirzaei, A. The Effect of Dynamic Hyperextension Brace on Osteoporosis and Hyperkyphosis Reduction in Postmenopausal Osteoporotic Women. *Arch Bone Jt Surg*. 2017; 5(3):181-5.

5. Sinaki, M, Lynn, SG. Reducing the Risk of Falls Through Proprioceptive Dynamic Posture Training in Osteoporotic Women with Kyphotic Posturing: A Randomized Pilot Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2002; 81(4):241-6.
6. Kim, H-J, Yi, J-M, Cho, H-G, Chang, B-S, Lee, C-K, Kim, JH, et al. Comparative Study of the Treatment Outcomes of Osteoporotic Compression Fractures without Neurologic Injury Using a Rigid Brace, a Soft Brace, and No Brace: A Prospective Randomized Controlled Non-Inferiority Trial. *JBJS*. 2014; 96(23):1959-66.
7. Goodwin, VA, Hall, AJ, Rogers, E, Bethel, A. Orthotics and taping in the management of vertebral fractures in people with osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2016; 6(5):e010657.
8. Jin, YZ, Lee, JH. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(10):1641-9.
9. Newman, M, Minns Lowe, C, Barker, K. Spinal Orthoses for Vertebral Osteoporosis and Osteoporotic Vertebral Fracture: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97(6):1013-25.
10. Rzewuska, M, Ferreira, M, McLachlan, AJ, Machado, GC, Maher, CG. The efficacy of conservative treatment of osteoporotic compression fractures on acute pain relief: a systematic review with meta-analysis. *Eur Spine J*. 2015; 24(4):702-14.
11. Pfeifer, M, Begerow, B, Minne, HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2004; 83(3):177-86.
12. Pfeifer, M, Kohlwey, L, Begerow, B, Minne, HW. Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2011; 90(10):805-15.
13. Dionyssiotis, Y. Management of osteoporotic vertebral fractures. *International journal of general medicine*. 2010; 3:167-71.
14. Dionyssiotis, Y, Trovas, G, Thoma, S, Lyritis, G, Papaioannou, N. Prospective study of spinal orthoses in women. *Prosthet Orthot Int*. 2015; 39(6):487-95.
15. Valentin, GH, Pedersen, LN, Maribo, T. Wearing an active spinal orthosis improves back extensor strength in women with osteoporotic vertebral fractures. *Prosthetics and Orthotics International*. 2014; 38(3):232-8.
16. Liaw, MY, Chen, CL, Chen, JF, Tang, FT, Wong, AM, Ho, HH. Effects of Knight-Taylor brace on balance performance in osteoporotic patients with vertebral compression fracture. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2009; 22(2):75-81.
17. GÜNDOĞDU, M, ÖNCEL, S, ŞAHİN, E, BAYDAR, M, DİLEK, B. [The effect of posture support corset on balance, quality of life, dorsal kyphosis in patients with kyphosis due to osteoporosis] [Turkish]. *Turk J Geriatr*. 2013; 16:235-59.
18. Schmidt, K, Hübscher, M, Vogt, L, Klinkmüller, U, Hildebrandt, HD, Fink, M, et al. Einflüsse einer Wirbelsäulenorthese auf Gangparameter

- und Alltagsfunktion bei postmenopausaler Osteoporose [German and English]. *Der Orthopäde*. 2012; 41(3):200-5.
19. Hübscher, M, Schmidt, K, Fink, M, Vogt, L, Banzer, W. Prospektive Evaluation funktions- und lebensqualitätsbezogener Effekte einer Wirbelsäulenorthese bei Frauen mit Osteoporose [German]. *Z Orthop Unfall*. 2010; 148(04):443-7.
 20. Talic, A, Kapetanovic, J, Dizdar, A. Effects of conservative treatment for osteoporotic thoracolumbal spine fractures. *Mater Sociomed*. 2012; 24(1):16-20.
 21. Li, M, Law, S-w, Cheng, J, Kee, H-m, Wong, MS. A comparison study on the efficacy of SpinoMed® and soft lumbar orthosis for osteoporotic vertebral fracture. *Prosthetics and Orthotics International*. 2014; 39(4):270-6.
 22. Meccariello, L, Muzii, VF, Falzarano, G, Medici, A, Carta, S, Fortina, M, et al. Dynamic corset versus three-point brace in the treatment of osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine: a prospective, comparative study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2017; 29(3):443-9.
 23. Murata, K, Watanabe, G, Kawaguchi, S, Kanaya, K, Horigome, K, Yajima, H, et al. Union rates and prognostic variables of osteoporotic vertebral fractures treated with a rigid external support. *Journal of neurosurgery Spine*. 2012; 17(5):469-75.
 24. Higgins, JPT, Sterne, JAC, Savović, J, Page, MJ, Hróbjartsson, A, Boutron, I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors) *Cochrane Methods Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1) 2016*.

Rad: O3:10

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning¹

Åtgärd: Höftskydd

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Höftfrakturer är vanligast bland äldre eftersom man löper större risk att ramla när synen och balansen försämras samtidigt som skelettet blir skörare. Genomsnittsåldern för personer med frakturer på lårbenshalsen är drygt 80 år, och 70 procent av dem är kvinnor. Höftfrakturer uppstår oftast efter ett fall. Höftskydden är därför utformade för att dämpa stöten mot höften vid fall. Det finns huvudsakligen två sorters höftskydd: hårda, som täcker höften med ett hårt skal som avleder stötkraften från höften till mjukdelarna, och mjuka, gjorda av stötdämpande material som absorberar stötkraften. Skyddet bärs oftast insytt i underbyxorna.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning ger tilldelning av höftskydd

- möjligen ingen eller mycket liten påverkan på risken för höftfraktur bland äldre i särskilda boenden jämfört med de som inte tilldelas höftskydd (risk ratio 0,90, 95 % KI 0,72 till 1,13) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller mycket liten påverkan på risken för höftfraktur bland äldre i eget boende jämfört med de som inte tilldelas höftskydd (risk ratio 1,15, 95 % KI 0,84 till 1,58) (låg tillförlitlighet)
- möjligen varken fler eller färre fall jämfört med om höftskydd inte tilldelats (rate ratio 1,02, 95 % KI 0,9 till 1,16) (låg tillförlitlighet)
- troligen inte ändrat antal frakturer på andra ställen än höften eller bäckenet jämfört med om höftskydd inte tilldelats (rate ratio 0,87, 95 % KI 0,71 till 1,07) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen mellan 0 och 5 procent får mindre allvarliga biverkningar som hudutslag (låg tillförlitlighet).

Det saknas evidens för att bedöma hur höftskydd påverkar bärarens livskvalitet.

Antalet manliga deltagare i studierna (11 % män) är för litet för att bedöma om det finns någon effektskillnad avseende frakturer mellan män och kvinnor som tilldelats höftskydd. Det går inte att bedöma vilken effekt tilldelning av höftskydd har på risk för bäckenfraktur jämfört med personer som inte tilldelats höftskydd (risk ratio 1,27, 95 % KI 0,78 to 2,08) (mycket låg tillförlitlighet).

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning oberoende av tidigare osteoporosfrakturer".

Studier rapporterar att mellan 24 och 80 procent (median 48 %) av de personer som tilldelats höftskydd bär skyddet regelbundet, och ju längre uppföljningstid desto sämre rapporterad följsamhet (tillförlitlighet ej bedömt).

Det är inte möjligt att bedöma incidens av höftfrakturer bland äldre som bär höftskydd vid fall eller annan händelse jämfört med de som inte bär det för att beräkningen inte blir tillförlitlig på grund av flera osäkra antaganden.

Ett stort problem i studierna har varit att följsamheten till att bära de ordinerade höftskydden varit lågt. Det är oklart hur mycket den bristande följsamheten beror på ovilja eller obehag hos personen som ordinerats höftskyddet och hur mycket den beror på behovet av hjälp från personal för att använda höftskyddet. Hur mycket följsamheten kan förbättras genom till exempel utbildningsinsatser är inte klarlagt. Bedömningen av hur höftskydd påverkar livskvaliteten är inte klarlagt och har försvårats av att kognitiv nedsättning var vanligt hos studiepopulationerna.

Eftersom följsamheten till att bära ordinerade höftskydd är låg samt rapporteras på olika sätt är det svårt att dra någon slutsats om själva effekten av att bära höftskydd. Däremot har översiktsförfattarna argumenterat för att man kan utvärdera effekten av att tilldelas höftskydd för att på så sätt peka på svårigheter med implementation och vårdpraxis.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som baseras på 19 randomiserade kontrollerade studier, varav 9 var blockrandomiserade [1]. Översiktens slutsatser baseras på ungefär 17 000 äldre personer mellan 78 och 86 år som bor på institution eller i eget boende, varav bara 11 procent var män. Studierna genomfördes i Europa (10 studier), Australien (6 studier), Japan (2 studier) och USA (1 studie). Interventionsgruppen fick hårda höftskydd i 13 studier, mjuka höftskydd i 3 studier och ett kombinerat mjukt höftskydd med hårt skal i 1 studie. I 2 studier fick deltagare välja mellan hårt eller mjukt höftskydd. Kontrollgrupper försågs inte med höftskydd. Blindning av deltagare och personal anses vara omöjligt, men risk för behandlingsbias bedöms låg för en studie som randomiserade så att varje deltagare blev sin egen kontroll [2]. Metoder för att fördela deltagare mellan grupper på ett sätt som medför en låg risk för snedvridning anses av översiktsförfattarna vara viktig för att väga upp för svårigheterna med att blinda både patienterna och personalen. 4 studier hade hög risk för snedvridning på grund av brister i fördelningen av deltagare. Sensitivitetsanalyser har gjorts för snedvridning när dessa studier inkluderades i en analys. När sensitivitetsanalysen visat en skillnad i slutsatsen har SBU endast rapporterat slutsatsen som baseras på studier utan brister i fördelningen av deltagare.

Alla inkluderade studier rapporterade följsamhet, men på väldigt olika sätt. Santesso och medförfattarna rapporterade att följsamheten var mellan 24 och 80 procent (median 48 procent). Samtliga 19 inkluderade studier rapporterar följsamhet, varav 14 anger att följsamhet var 50 procent eller lägre. Utfallet sammanställdes narrativt i översikten eftersom studierna definierade följsamhet på så olika sätt. Det kunde handla om timmar, dagar eller delar av

dagar, och mättes vid slutet av studien, vid kontrollbesök, vid fall eller angavs utan förklaring. Samtycke och följsamhet anses vara ett betydande hinder för en bredare förskrivning och implementation av höftskydd [1]. I en annan systematisk översikt har Korall och medförfattarna kartlagt faktorer som påverkar samtycke och följsamhet till höftskydd som ordinerats till äldre som bor på ålderdomshem [3]. Översikten sammanställde inte något av de studerade utfallen, men kan ha betydelse för hur följsamhetsresultaten ska tolkas.

En pågående studie identifierades i en sökning i databasen på Clinicaltrials.gov den 25 oktober 2018.

NCT01017341 registrerad av Boonsin Tangtrakulwanich, Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand. Randomiserad kontrollerad studie av 200 äldre som redan har fått en höftfraktur. Syftet med studien är att undersöka om ett höftskydd påverkar incidens av höftfraktur hos äldre. Studien startades i juni 2010 och skulle ha varit klar i september 2012 (senast uppdaterad i maj 2012). Listad av Santesso och medförfattarna som en pågående studie. Studien är troligen avbruten.

Saknas någon information i studierna?

Det går inte att bedöma hur livskvalitet påverkas av att ha tilldelats höftskydd. Systematiska sökningar gav två relevanta randomiserade kontrollerade studier som studerade livskvalitet men båda exkluderades i detta utfall efter att ha lästs i fulltext. I den ena studien angav författarna att de skulle undersöka livskvalitet, men utfallet redovisades inte [3]. Författarna rapporterade i en senare publikation att mätningen inte var genomförbar för att en stor andel av studiepopulationen hade kognitiva svårigheter på grund av demens [4]. Den andra studien [5] tittade specifikt på livskvalitet och baseras på tre försöksgrupper i två publikationer [6, 7]. Alla tre försöksgrupperna är inkluderade i översikten av Santesso och medförfattarna [1]. Livskvalitet mättes med hälsoenkäten EQ5D som SBU:s kliniska experter inte ansåg var tillräckligt känslig för förändring. Dessutom handlar frågorna i enkäten om övergripande funktioner, som förmåga att röra sig, hygien, smärta och oro eller nedstämdhet, och anses av kliniska experter inte kunna mäta eventuella effekter av höftskydd bortom de som är förknippade med hur bra personen klarar av sina dagliga rutiner.

Det är inte möjligt att bedöma om incidens av höftfrakturer är lägre bland äldre som bär höftskydd vid fall eller annan händelse jämfört med de som inte bär det, på grund av att det finns en kritisk risk för snedvridning. Antalet personer som bär höftskydd när de bröt höften redovisas i 16 randomiserade kontrollerade studier. Men för att kunna beräkna incidens behövde vi anta att sannolikheten för att personen skulle ha haft skyddet på var lika med den rapporterade följsamheten, och att risken för att bryta höften var ungefär lika mellan de som var följsamma och de som inte var det. Dessa antaganden kunde inte anses som godtagbara. Följsamhetsnivåerna var rapporterade på för många olika sätt och innebar därmed en för stor risk för snedvridning. Dessutom är det sannolikt att deltagare som inte var följsamma också skulle vara sjukare, ha fler kognitiva svårigheter eller av annan anledning löpa en större risk för att bryta höften.

En ytterligare subgruppsanalys av data från den översikt som rapporterade en följsamhet över 50 procent (5 studier, 2 892 deltagare, medianföljsamhet 73 %) visar att risken för höftfraktur kan vara lägre bland äldre som tilldelats höftskydd jämfört med de som inte fick det. Effekten försvinner dock om en av dessa studier, som hade hög risk för snedvridning på grund av brister i hur deltagarna delats in i försöksgrupper, exkluderas från analysen (4 studier, 2 220 deltagare, risk ratio 0,72, 95 % KI 0,47 till 1,10).

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en kompletterande sökning av den sökstrategi som presenteras i Santesso och medförfattare begränsad till deras sista sökdatum, januari 2012 [1].

| Beskrivning | Antal (sökning efter systematiska översikter) | Antal (kompletterande sökning) |
|---|---|--------------------------------|
| Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 4 172 | 63 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå* | 4 | 7 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 | 0 |

*Exklusionsorsak angivna i Bilaga 1 (eventuell ref till SBU:s webbsida).

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. Studievaraktighet. | Höftfrakturincidens | Följsamhet | Biverkningar – oönskade effekter | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---|--|---|---|---|---|---|-----------|
| Samtesso, 2014 [1] | Systematic review that includes 19 RCTs (9 cluster randomised by institution) | Approximately 17 000 elderly, age 78 to 86 years | <p>I: Hard or soft hip protectors enclosed in special underwear provided</p> <p>C: No hip protectors provided</p> <p>Note: Participants in one study wore hip protection on one hip with the other hip functioning as a control</p> <p>Study duration: 6 to 28 months</p> | <p>Institutional setting: Risk ratio 0.90 (95% CI 0.72 to 1.13)</p> <p>Community setting: Risk ratio 1.15 (95% CI 0.84 to 1.58)</p> | Reported adherence from 24 to 80% (narrative) | <p>Pelvic fractures: Risk ratio 1.27 (95% CI 0.78 to 2.08)</p> <p>Other fractures (excluding hip and pelvic fractures): Rate ratio 0.87 (95% CI 0.71 to 1.07)</p> <p>Falls: Rate ratio 1.02 (95% CI 0.90 to 1.16)</p> <p>Minor adverse events including skin irritation, discomfort and increased dependency: 0 to 5%</p> | <p>Review assessed to have low risk for bias with ROBIS [8]</p> <p>All studies except 1 judged by authors to have high risk of performance bias (participants and/or staff not blinded). Detection bias (outcome assessment not blinded) is high or unclear for the outcome falls (13 of 16 studies).</p> | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/incidens i kontrollgruppen | Absolut effekt ^b /risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ^c | Kommentar |
|--|--|---|--|--|--|--|---|
| Höftfraktur, institutionsboende | 8 716 (10) [1] | 60 per 1 000 personer årligen ^d | | Risk ratio vid 1 år 0,90 (95% KI 0,72 till 1,13) | Tilldelning av höftskydd har mycket liten eller ingen effekt Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | -1 risk för snedvridning ^e -1 precision ^f | 6 till 24 månader Studier med brister i fördelningen mellan grupper exkluderades |
| Höftfraktur för de som tilldelats höftskydd, hemmaboende | 5 614 (5) [1] | 10 per 1 000 personer årligen ^d | 2 mindre till 6 fler per 1 000 personer årligen | Risk ratio vid 1 år 1,15 (95% KI 0,84 till 1,58) | Tilldelning av höftskydd har mycket liten eller ingen effekt Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | -1 risk för snedvridning ^e -1 precision ^f | 6 till 28 månader |
| Biverkningar – oönskade effekter, fall, | 11 204 (16) [1] | Låg risk: 500 per 1 000 år Hög risk: 3 000 per 1 000 personer årligen ^h | Låg risk: 50 mindre till 80 fler per 1 000 personer årligen Hög risk: 300 mindre till 480 fler per 1 000 personer årligen | Rate ratio 1,02 (95% KI 0,9 till 1,16) | Tilldelning av höftskydd ger ingen signifikant skillnad Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | -2 risk för snedvridning ^g | 12 till 24 månader Oavsett boendesituation |

^b Översiktsförfattarna anger att risken är beräknad per utfall utifrån utfallets baslinjerisk i kontrollgruppen och relativ effekten av interventionen.

^c Evidensgradering för har gjorts av SBU.

^d Översiktsförfattarna angav en ”typical baseline risk” som referensincidens för höftfraktur.

^e Avdrag för risk för snedvridning på grund av osäkerhet kring följsamheten.

^f Avdrag för precision: Konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i frakturincidens.

^g Avdrag för risk för snedvridning på grund av osäkerhet kring följsamheten, och att utvärderare inte var blindade i de flesta studier.

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/incidens i kontrollgruppen | Absolut effekt ^b /risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ^c | Kommentar |
|---|--|---|--|---|---|--|---|
| Biverkningar – oönskade effekter, bäckenfraktur | 12 408 (9) [1] | 5 per 1 000 personer årligen ^h | 1 mindre till 5 fler per 1 000 personer årligen | Risk ratio 1,27 (95% KI 0,78 till 2,08) | Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ | -1 risk för snedvridning ^e -2 precision ⁱ | 6 till 24 månader Oavsett boendesituation 1 studie visar en signifikant ökning av bäckenfrakturer |
| Biverkningar för de som tilldelats höftskydd – oönskade effekter: andra frakturer (inte bäcken- eller höft) | 7 671 (6) [1] | 200 per 1 000 person år ^h | 58 färre till 14 fler per 1 000 personer årligen | Rate ratio 0,87 (95% KI 0,71 till 1,07) | Tilldelning av höftskydd ger ingen signifikant skillnad Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ | -1 risk för snedvridning ^e | 12 till 24 månader Oavsett boendesituation |
| Biverkningar – oönskade effekter: mindre allvarliga | Ungefär 6 600 (12) [1] | | Rapporterad frekvens mellan 0 % och 5 % (narrativ bedömning) | | Mindre allvarliga biverkningar förekommer sällan Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | -1 risk för snedvridning ^e -1 samstämmighet ⁱ | 6 till 28 månader Oavsett boendesituation Med mindre allvarliga menas hudutslag och minskad självständighet |

^h Översiktsförfattarna anger att medianrisk är beräknad per utfall utifrån deltagare som inte tilldelats höftskydd i samtliga inkluderade RCT-studier.

ⁱ Avdrag för precision: För få händelser och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i frakturincidens.

^j Avdrag för samstämmighet: Studierna rapporterar olika resultat på olika sätt.

Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 125278 |
| bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79038 |
| 1 OR 2 | 148366 |
| ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32176 |
| 3 OR 4 | 169242 |
| Study types: Systematic review | |
| systematic[sb] | 353687 |
| Limits | |
| ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5573846 |
| Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| Combined sets | |
| 5 AND 6 | 5302 |
| 9 NOT 7 | 5165 |
| 10 AND 8 | 4756 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Embase via Elsevier February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Osteoporosis | |
| 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 119443 |
| ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 121513 |
| 1 OR 2 | 159136 |
| Systematic review | |
| 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab | 320096 |
| Limits | |
| ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp | 6328563 |
| [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim | 27541421 |
| Combined sets | |
| 3 AND 4 | 3873 |
| 7 NOT 5 | 3849 |
| 8 AND 6 | 3568 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley February, 23 2018
Title: Osteoporosis– Systematic Reviews

| Search terms | Items found |
|--|--|
| Population: Osteoporosis | |
| [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8740 |
| ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17233 |
| 1 OR 2 | 17490 |
| Combined sets | |
| | CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Medline via OvidSP 3 October 2018

Title: Osteoporos – radspecifik: höftskydd (O3:10).

Sökningen utgår ifrån Santessos sökning [1]

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| exp Hip Fractures/ or Accidental Falls/de | 21878 |
| (fracture\$ adj2 (hip or femur\$ or femor\$)).tw. | 28592 |
| 1 OR 2 | 36961 |
| Intervention: höftskydd | |
| Protective Clothing/ OR Protective Devices/ OR Orthotic Devices/ | 18122 |
| (hip adj (protector\$ or pad\$ or cushion\$)).tw. OR (padded garment* or protective garment*).tw. | 558 |
| 4 OR 5 | 18339 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 389 |
| 7 AND limits (yr="2012 -Current" and "therapy (maximizes sensitivity)") | 11 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. = Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af. = All fields

Exp = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh. = Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$ = Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp = text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 4 October 2018 (TRIALS)

Title: Osteoporos – radspecifik: höftskydd (O3:10)

Sökningen utgår ifrån Santessos sökning [1]

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| [mh "Hip Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 2596 |
| ((hip or femur* or femor*) NEXT fracture*):ti,ab,kw | 3174 |
| 1 OR 2 | 4595 |
| Intervention: höftskydd | |
| [mh "Protective Clothing"] OR [mh "Protective Devices"] OR [mh "Orthotic Devices"] | 3642 |
| ((hip NEXT (protector\$ or pad\$ or cushion\$)) OR ("padded garment" or "protective garment")):ti,ab,kw | 103 |
| 4 OR 5 | 3708 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 | 107 |
| 7 Limited to Custom year range 2012- | TRIALS/15 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
 MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
 this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
 :ti = title
 :ab = abstract
 :kw = keyword
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase
 CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
 CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
 CRM = Method Studies
 DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
 EED = Economic Evaluations
 HTA = Health Technology Assessments

Cinahl via EBSCO 3 October 2018

Title: Osteoporos – radspecifik: höftskydd (O3:10)

Sökningen utgår ifrån Santessos sökning [1]

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: personer med förhöjd frakturrisik | |
| (MH "Hip Fractures+") | 5,351 |
| TX ((hip or femur* or femor*) and fracture*) | 21,670 |
| 1 OR 2 | 21,670 |
| Intervention: höftskydd | |
| (MH "Hip Protectors") OR (MH "Protective Clothing") OR (MH "Protective Devices") OR (MH "Orthoses") | 9,635 |
| TX(hip N4 TX (protector* or pad*)) OR TX("padded garment" or "protective garment") | 542 |
| 4 OR 5 | 13,029 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: SIGN¹) | |
| (MH "Clinical Trials+") OR TX clinic* n1 trial* OR (TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*))) OR TX randomi* control* trial* OR (MH "Random Assignment") OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat* random* OR ZT "clinical trial" | 327,652 |
| Combined sets | |
| 3 AND 6 AND 7 | 210 |
| 8 AND Limiters - Published Date: 20120101- | 45 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract
 AU = Author
 DE = Term from the thesaurus
 MM = Major Concept
 TI = Title
 TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields
 ZC = Methodology Index
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

¹ <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>

Referenser

1. Santesso, N, Carrasco-Labra, A, Brignardello-Petersen, R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3):CD001255.
2. Kiel, DP, Magaziner, J, Zimmerman, S, Ball, L, Barton, BA, Brown, KM, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2007; 298(4):413-22.
3. Meyer, G, Warnke, A, Bender, R, Mühlhauser, I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed).* 2003; 326(7380):76.
4. Meyer, G, Wegscheider, K, Kersten, JF, Icks, A, Mühlhauser, I. Increased use of hip protectors in nursing homes: economic analysis of a cluster randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005; 53(12):2153-8.
5. Schaafsma, FG, Kurrle, SE, Quine, S, Lockwood, K, Cameron, ID. Wearing hip protectors does not reduce health-related quality of life in older people. *Age Ageing.* 2012; 41(1):121-5.
6. Cameron, ID, Kurrle, S, Quine, S, Sambrook, P, March, L, Chan, D, et al. Increasing adherence with the use of hip protectors for older people living in the community. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2):617-26.
7. Cameron, ID, Kurrle, SE, Quine, S, Sambrook, PN, March, L, Chan, DK, et al. Improving adherence with the use of hip protectors among older people living in nursing care facilities: a cluster randomized trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12(1):50-7.
8. Whiting, P, Savović, J, Higgins, JPT, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology.* 2016; 69:225-34.

Bilaga 1. Excluded studies.

| Author, year (ref) | Reason for exclusion (Systematic review search) |
|--------------------|--|
| Korall, 2015 [1] | Wrong outcome (factors that influence acceptance) Relevant information |
| Body, 2011 [2] | Wrong study type (guidelines that have a very good narrative presentation of the evidence and controversies related to hip protectors) |
| Michael, 2010 [3] | All relevant studies included in later systematic review (Santesso, 2014) |

| Author, year (ref) | Reason for exclusion (Line specific search) |
|-----------------------|--|
| Booth, 2015 [4] | Wrong population (dementia) |
| Cianferotti, 2015 [5] | Wrong study type (review) |
| Korall, 2015 [1] | Duplicate |
| Combes, 2014 [6] | Wrong outcome (identification of issues surrounding the use of hip protectors in practice) Relevant information |
| Santesso, 2014 [7] | Duplicate |
| Leyland, 2013 [8] | Wrong study type (review) |
| Lach, 2012 [9] | Wrong outcome (self-efficacy for predicting falls in patients wearing hip protectors) |

1. Korall, AM, Feldman, F, Scott, VJ, Wasdell, M, Gillan, R, Ross, D, et al. Facilitators of and barriers to hip protector acceptance and adherence in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16(3):185-93.
2. Body, JJ, Bergmann, P, Boonen, S, Boutsens, Y, Bruyere, O, Devogelaer, JP, et al. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2011; 22(11):2769-88.
3. Michael, YL, Lin, JS, Whitlock, EP, Gold, R, Fu, R, O'Connor, EA, et al. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: An Updated Systematic Review Interventions to Prevent Falls in Older Adults: An Updated Systematic Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
4. Booth, V, Logan, P, Harwood, R, Hood, V. Falls prevention interventions in older adults with cognitive impairment: A systematic review of reviews. *International Journal of Therapy & Rehabilitation.* 2015; 22(6):289-96.
5. Cianferotti, L, Fossi, C, Brandi, ML. Hip Protectors: Are They Worth it? *Calcif Tissue Int.* 2015; 97(1):1-11.
6. Combes, M, Price, K. Hip protectors: are they beneficial in protecting older people from fall-related injuries? *J Clin Nurs.* 2014; 23(1-2):13-23.
7. Santesso, N, Carrasco-Labra, A, Brignardello-Petersen, R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3):CD001255.
8. Leyland, S. Assessing fracture risk and preventative strategies in older people. *Nurse Prescribing.* 2013; 11(11):554-60.
9. Lach, HW, Ball, LJ, Birge, SJ. The Nursing Home Falls Self-Efficacy Scale: development and testing. *Clin Nurs Res.* 2012; 21(1):79-91.

Rad: O3:11

Tillstånd: Osteopeni¹

Åtgärd: Antiresorptiva läkemedel

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos, det vill säga benskörhet, beror dels på att mängden benvävnad minskat, dels på att strukturen i skelettet förändrats. Vid osteopeni är tillståndet mindre uttalat men mängden benmassa har minskat. Vid bentäthetsmätning definierar man osteopeni och osteoporos i jämförelse med bentätheten hos en frisk, ung individ. Bisfosfonater och denosumab fungerar genom att hämma osteoklasterna och därmed minska nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast som veckotablett, eller som intravenös infusion. Zoledronsyra är ett bisfosfonatpreparat med lång retentionstid i skelettet och långvarig effekt på benresorptionen och ges därför som infusion 5 mg en gång per år, vilket ger en god följsamhet till behandling. Denosumab är en antikropp som ges som subkutan injektion var sjätte månad. Då bentäthet av många betraktas som ett surrogatmått har endast studier där man studerar både bentäthet och frakturer inkluderats i underlaget.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid osteopeni ger **alendronat** jämfört med placebo

- möjligen en minskad risk för radiologiska kotfrakturer, relativ risk 0,57 (95 % KI, 0,41 till 0,81) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en procentuell ökning av bentäthet i lårbenshals (hos personer med T-score -2,0 till -2.5) 4,8% (95% KI, 4,2 till 5,3) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en procentuell ökning av bentäthet i lårbenshals (hos personer med T-score -1,6 till -2.0) 4,8% (95% KI, 4,2 till 5,4) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **alendronat** minskar risken för klinisk fraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

¹ Originalbenämning vid bearbetning "Personer med osteopeni".

Det går inte att bedöma om **risedronat** minskar frakturer (förutom kotfraktur) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **risedronat** minskar radiologiska kotfrakturer jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid osteopeni ger **denosumab** jämfört med placebo

- möjligen ökad bentäthet i ländrygg, 7,0 procent (95 % KI, 6,2 till 7,8) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i totalhöft, 4,5 procent (95 % KI, 4,0 till 5,0) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **denosumab** minskar risken för fraktur (förutom kotfraktur) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid osteopeni ger **zoledronsyra** jämfört med placebo

- möjligen en minskad risk för kotfrakturer (symtomatiska), hasardkvot 0,41 (95 % KI, 0,22 till 0,75) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för fragilitetsfraktur, hasardkvot 0,63 (95 % KI, 0,50 till 0,79) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för fraktur (förutom kotfraktur), riskkvot 0,66 (95 % KI, 0,51 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för fraktur i underarm eller handled, riskkvot 0,56 (95 % KI, 0,37 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i ländrygg (zoledronsyra 2x5 mg, två års uppföljning), 5,18 procent (95 % KI, 4,64 till 5,71) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i ländrygg (zoledronsyra singeldos 5 mg, två års uppföljning), 4,42 procent (95 % KI, 3,87 till 4,97) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i ländrygg (zoledronsyra singeldos 5 mg, fem års uppföljning), 5,26 procent (95 % KI, 3,58 till 6,94) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i totalhöft (zoledronsyra singeldos 5 mg, fem års uppföljning), 4,82 procent (95 % KI, 3,66 till 5,98) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **zoledronsyra** minskar risken för höftfraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **zoledronsyra** minskar risken för frakturer (oslekterade alla typer av frakturer) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **zoledronsyra** (2x5 mg) minskar risken för fraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **zoledronsyra** (singeldos 5 mg) minskar risken för fraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Klinisk kommentar:

Studier som endast redovisar bentäthet har exkluderats från underlaget då bentäthet anses vara ett surrogatmått. Studier där man redovisar utfall av frakturer som biverkningar då primärt utfallsmått varit bentäthet (BMD) har tagits med och SBU har räknat ut riskkvot för antal frakturer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

- Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.
- Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.
- Ja. [Här beskriver du eventuella biverkningar och oönskade effekter som inte är evidensgraderade.] I den systematiska översikten rapporteras inte biverkningar. I de inkluderade primärstudierna rapporteras följande biverkningar:

I Reids studie av zoledronsyra inträffade 68 dödsfall utan angiven orsak från studiens randomisering till sjätte året. Av dessa orsakades 41 dödsfall av elakartade tumörer (25 i placebogrupper och 16 i gruppen som fick zoledronsyra), 8 av stroke (7 i placebogrupper och 1 som fått zoledronsyra) och 7 av hjärtsjukdom (3 i placebogrupper och 4 i gruppen som fick zoledronsyra) [1]. Inga atypiska lårbensfrakturer eller käkbensnekroser rapporterades i någon av grupperna. I studien av McClung, 2009 rapporterade man att zoledronsyra och placebo gav liknande biverkningsprofil [1].

I studierna med alendronat noterades ingen ökad risk för gastrointestinala besvär eller andra biverkningar.

I studierna med risedronat var allvarliga biverkningar lika vanliga i båda grupperna.

I studien med denosumab såg man inte någon skillnad i biverkningar mellan denosumabgruppen och placebogrupper. De vanligaste biverkningarna i båda grupperna var smärta i leder (artralgi), svalginflammation (nasofaryngit) och ryggsmärta[2].

För mer kunskap om kända risker vid användning av benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplats och specifika produktmonografier[3-6].

Vilka studier ingår i granskningen?

Totalt ingår i granskningen 4 studier med zoledronsyra, 2 studier med alendronat, 1 studie med risedronat och 1 studie med denosumab.

[Här beskriver du kortfattat vilken åtgärd som interventionsgruppen respektive kontrollgruppen fick samt eventuella subgruppsanalys.

[Här anger du relevanta studier som pågår som identifierats vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. clinicaltrials.gov) eller som du har kännedom om på annat sätt.]

Inga pågående studier har identifierats.

Ja. [Här beskriver du mycket kort de identifierade pågående studierna.]

Saknas någon information i studierna?

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

| Beskrivning | Identifierade systematiska översikter | Identifierade primärstudier |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 668 | 1 462 |
| Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 9 | 16 |
| Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 6 |
| Handsökta systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 0 | 2 |

Tabellering av inkluderade studier

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment made by SBU |
|-------------------------|--|---|---|--|--|-------------------------------------|
| Reid, 2018 [7] | Randomised, double-blind, placebo-controlled trial | 2,000 women, the mean (\pm SD) age was 71 \pm 5 years with osteopenia (defined by a T-score of -1.0 to -2.5 at either the total hip or the femoral neck on either side) who were 65 years of age or older. 163 (8%) participants had a T-score less than -2.5. Outcome fractures at year 6. | Participants were randomly assigned to receive 4 infusions of either zoledronate at a dose of 5 mg (zoledronate group) or normal saline (placebo group) at 18-month intervals | <p>Any fragility fracture Placebo: 190/1,000 Treatment: 122/1,000</p> <p>Hip fractures Placebo: 12/1,000 Treatment: 8/1,000</p> <p>Vertebral fracture (symptomatic) Placebo: 34/1,000 Treatment: 14/1,000</p> <p>Non-vertebral fragility fracture Placebo: 148/1,000</p> | <p>Hip fractures Hazard ratio (HR) 0.66 (0.27 to 1.16)</p> <p>Vertebral fracture (symptomatic) Hazard ratio (HR) 0.41 (0.22 to 0.75)</p> <p>Non-vertebral fragility fracture Hazard ratio (HR) 0.66 (0.51 to 0.85)</p> <p>Forearm or wrist Hazard ratio (HR) 0.56 (0.37 to 0.85)</p> | Low |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment made by SBU |
|-------------------------|---|---|--|--|---|-------------------------------------|
| | | | | Treatment: 101/1,000 Forearm or wrist Placebo: 63/1,000 Treatment: 36/1,000 | | |
| Grey, 2017 [8] | 3-year open-label extension of a 2-year randomised, placebo-controlled, doubleblind study | Late postmenopausal women with osteopenia. | A single baseline dose of 1 mg, 2.5 mg or 5 mg of zoledronate or placebo | 8/75 | Risk ratio (MH, random) Any fractures 0.83 (0.22, 3.07) | Some concerns ² |
| Grey, 2012 [9] | 3-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial | 50 healthy women more than 5 years postmenopausal with osteopenia (BMD T-scores | Single dose 5 mg of intravenous zoledronate | 7/50 | 4 fractures occurred in 4 participants in the zoledronate group (1 each of finger, rib, forearm, and fibula) and 2 in | Some concerns ³ |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment made by SBU |
|-------------------------|---|---|--|--|--|-------------------------------------|
| | | between -1 and -2 at either the lumbar spine or the total hip). | | | 2 participants in the placebo group (1 each of toe and forearm) Risk ratio 1.89 (0.40 to 9.01) BMD was higher in the zoledronate group than in the placebo group by an average of 6.8% (4.6%–9.1%) at the lumbar spine, 4.0% (1.8%–6.3%) at the total hip, and 2.0% (0.9%–3.0%) at the total body (p<.001 for each skeletal site). | |
| McClung, 2009 [1] | 2-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study | Postmenopausal women with low bone mass (osteopenic). | I: Zoledronic acid 5 mg/year zoledronic acid single dose 5 mg C: Placebo | 5 mg/year; 15/400 Single dose 5 mg 13/383 | 5 mg/year Fractures (unspecified); Risk ratio 0.68 (0.25, 1.88) Single dose 5 mg; Fractures unspecified | Low |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment made by SBU |
|-------------------------|--|--|---|---|--|-------------------------------------|
| | | | | | <p>Risk ratio 0.50 (0.16, 1.58)</p> <p>Change in lumbar spine BMD from baseline 5 mg/year 5.18 (4.64 to 5.71) Single dose 4.42% (3.87 to 4.97)</p> <p>The placebo group decreased -1.32% (-1.85 to 0.80)</p> | |
| Cummings, 1998 [10] | Randomised, blinded placebo-controlled trial | 4,432 women 54–81 years with a femoral neck BMD of 0.68g/cm ² (corresponds to T-score -1.6) or less but no vertebral fracture | Patients were randomly assigned to either placebo or 5 mg/day of alendronate sodium for 2 years followed by 10 mg/day for the remainder of the 3-year trial | <p>Any fracture Placebo: 312/2,218 Treatment: 272/2,218</p> <p>Any non-vertebral fracture Placebo: 294/2,218 Treatment: 261/2,218</p> | <p>Alendronate reduced clinical fractures RH</p> <p>Any clinical fracture RH: 0,86 (0.73 to 1.01)</p> <p>Non-vertebral fractures RH: 0.88 (0.74 to 1.04)</p> <p>Hip fractures RH: 0,79 (0.43 to 1.44)</p> | Some concerns ⁵ |

| Author, year, refer- ence | Methods | Participants | Interventions | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment made by SBU |
|---------------------------------|---------|--------------|---------------|--|---|--|
| | | | | <p>Hip Placebo: 24/2,218 Treatment: 19/2,218</p> <p>Wrist Placebo: 70/2,218 Treatment: 83/2,218</p> <p>Other clinical fractures Placebo: 227/2,218 Treatment: 182/2,218</p> <p>More than 1 vertebral fractures Placebo: 78/2,218 Treatment: 43/2,218</p> | <p>Wrist fractures RH: 1.19 (0.87 to 1.64)</p> <p>Vertebral fractures (≥1 vertebral frac- tures) RH: 0.56 (0.39 to 0.80)</p> <p>Vertebral fractures (≥2 vertebral frac- tures) RH: 0.40 (0.13 to 1.24)</p> <p>Femoral neck BMD: 4.6% (4.0% to 5.1%) with those with fem- oral neck T-score of -2.5 or less</p> <p>Alendronate in- creased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.3%) in patients with T-score -2.0 to -2.5</p> <p>Alendronate in- creased femoral neck BMD: 4.8 (4.2%</p> | |

| Author, year, reference | Methods | Participants | Interventions | Events (n/N) | Outcome/Results (95% CI) | Risk of bias assessment made by SBU |
|-------------------------|--|---|--|---|---|-------------------------------------|
| | | | | More than 2 vertebral fractures Placebo: 10/2,218 Treatment: 4/2,218 | to 5.4%) in patients with T-score -1.6 to -2.0 | |
| Quandt, 2005 [11] | Double-blind, multicenter study | 2,797 postmenopausal women, 55–80 years, without prior osteoporotic fractures at the baseline measurements. | I: Alendronate 5mg/day for 2 years and 10mg/day thereafter for up to 4.5 years C: Placebo | | Relative risk 0.64 (0.38 to 1.10) | Low |
| Siris, 2008 [12] | Data from four controlled randomized trials (BMD Multinational, BMD North America, VERT Multinational and VERT North America). | 620 postmenopausal women with osteopenia were included. | I: Risedronate (5 mg/day) C: Placebo | NA/620 | Vertebral fractures; (Hazard ratio 0.44, 0.11 to 0.78 (p=0.022)) Non vertebral fracture; 0.09(0.01 to 0.71) (p=0.022), | Some concerns ⁶ |
| Bone, 2008 [2] | 2-year randomised, double-blind, placebo-controlled study | 332 postmenopausal women with lumbar spine BMD T-scores between -1.0 and -2.5. | I: Denosumab 60 mg/6 month C: Placebo | 9/332 | Non vertebral fracture; 0.29 (0.06, 1.36) | Some concerns ⁷ |

BMD = Bone mineral density; CI = Confidence interval; RH = Relative hazard.

¹No information if outcome assessors were aware of the intervention received by study participants.

²A 3 years open label extension following a 2 year double blind randomised placebo-controlled trial with no blinding the final years. Zoledronic acid 5 mg was given as a single dose every 12 month which is not the therapeutic regimen for osteoporosis in Sweden.

³Unclear if the personnel that analyzed data were blinded. Zoledronic acid 5 mg was given as a single dose which is not the therapeutic regimen in Sweden.

⁴Unclear randomisation process, unclear if the personnel that analyzed data were blinded.

⁵Unclear randomisation. The dose of alendronate has changed over time. The dose of alendronate was changed from 5 mg daily to 10 mg daily after two years.⁶A retrospective analysis of a subset of women with osteopenia in four RCTs, unclear randomisation process. A 5 mg daily dose was given. The present regimen in Sweden is 35 mg/week for osteoporosis.

⁷No declaration of interests.

Evidensgradering enligt GRADE

| Effektmått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|--|--------------|--|---|--|---|
| Radiografisk kotfraktur | Alendronat | 129/3 532 (1) [11] | Relativ risk 0,57 (0,41 till 0,82) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskar kotfraktur | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ² |
| Kliniska frakturer ² | Alendronat | 55/2 804 (1) [10] | Hazardkvot 1,08 (0,87 till 1,35) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ¹¹ Precision (-2) ^{3,5} Överförbarhet (-1) ⁴ |
| BMD i lårbenshals (T score -2,0 till -2,5) | Alendronat | 1 436 deltagare (1) [10] | Procentuell ökning från baslinjen 4,8 % (4,2 till 5,3) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökar BMD | Risk för snedvridning (-) ¹¹ Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁴ |
| BMD i lårbenshals (T score -1,6 till -2,0) | Alendronat | 1 365 deltagare (1) [10] | Procentuell ökning från baslinjen 4,8 % (4,2 till 5,4) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökar BMD | Risk för snedvridning (-) ¹¹ Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁴ |
| Radiografisk kotfraktur | Risedronat | 19/620 (1) [12] | Hazardkvot 0,44 (0,11 till 1,78) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ¹¹ Precision (-2) ^{3,5} Överförbarhet (-1) ⁴ |
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Risedronat | 18/620 (1) [12] | Hazardkvot 0,09 (0,01 till 0,71) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ¹¹ Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁴ |

²I Cummings och medförfattare 1998 [10] redovisas även kliniska frakturer men dessa patienter är samma population som i Quandt och medförfattare 2005 [11] och har därför inte redovisats. Populationen i studien har delats upp i olika subgrupper och SBU har redovisat subgrupperna T-score -2,0 till -2,5 samt -1,5 till -2,0.

| Effektmått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|--------------------------------|--------------|--|--|---|--|
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Denosumab | 9/332 (1) [2] | Riskkvot 0,29 (0,06 till 1,36) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) Ingen skillnad | Risk för snedvridning (-1) ⁶ Precision (-2) ^{3,5} |
| Bentäthet i ländrygg | Denosumab | 332 deltagare (1) [2] | Skillnad i procent 7,0 % (6,2 till 7,8) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-1) ⁶ Precision (-1) ⁵ |
| Bentäthet i totalhöft | Denosumab | 332 deltagare (1) [2] | Skillnad i procent 4,5 % (4,0 till 5,0) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-1) ⁶ Precision (-1) ⁵ |
| Höftfraktur | Zoledronsyra | 20/2 000 (1) [7] | Hazardkvot 0,66 (0,27 to 1,16) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ^{3,5} Överförbarhet (-1) ⁷ |
| Kotfraktur (symtomatisk) | Zoledronsyra | 48/2 000 (1) [7] | Hazardkvot 0,41 (0,22 to 0,75) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁷ |
| Fragilitetfraktur | Zoledronsyra | 312/2 000 (1) [7] | Hazardkvot 0,63 (0,5 till 0,79) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁷ |
| Fraktur (förutom kotfraktur) | Zoledronsyra | 249/2 000 (1) [7] | Riskkvot 0,66 (0,51 till 0,85) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁷ |
| Fraktur underarm eller handled | Zoledronsyra | 99/2 000 (1) [7] | Riskkvot 0,56 (0,37 till 0,85) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ⁷ |

| Effektmått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|---|--------------|--|--|---|---|
| | | | | Minskat antal | |
| Frakturer (oselektade frakturer) ¹⁰ | Zoledronsyra | 7/50 (1) [9] | Riskkvot 1,33 (0,33, till 5,36) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ¹² Precision (-2) ^{3,5} Överförbarhet (-1) ² |
| Bentäthet ländrygg (5 mg singeldos, 5 års uppföljning) | Zoledronsyra | 150 deltagare (2) [8, 9] | Skillnad i procent 5,26 % (3,58 till 6,94) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-) ¹² Överförbarhet (-1) ² Precision (-1) ⁵ |
| Bentäthet totalhöft (5 mg singeldos, 5 års uppföljning) | Zoledronsyra | 125 deltagare (2) [8, 9] | Skillnad i procent 4,82 % (3,66, 5,98) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Risk för snedvridning (-) ¹² Överförbarhet (-1) ² Precision (-1) ⁵ |
| Frakturer (oselektade frakturer) ⁹ | Zoledronsyra | 7/75 (1) [8] | Riskkvot 0,83 (0,22 till 3,07) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Risk för snedvridning (-) ⁸ Överförbarhet (-1) ² Precision (-2) ^{3,5} |
| Fraktur (2x5 mg) | Zoledronsyra | 6/400(1) [1] | Riskkvot 0,68 (0,25 till 1,88) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ^{3,5} Överförbarhet (-1) ² |
| Fraktur (singeldos 5 mg) | Zoledronsyra | 4/383(1) [1] | Riskkvot 0,50 (0,16 till 1,58) | Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) | Precision (-2) ^{3,5} Överförbarhet (-1) ² |
| Bentäthet ländrygg (2x5 mg, 2 års uppföljning) | Zoledronsyra | 581 deltagare (1) [1] | Riskkvot 5,18 (4,64 till 5,71) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ² |

| Effektmått | Intervention | Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt (KI 95 %) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE |
|---|--------------|--|---|--|--|
| Bentäthet ländrygg (singeldos 5 mg, 2 årsuppföljning) | Zoledronsyra | 581 deltagare (1) [1] | Skillnad i procent 4,42 % (3,87 till 4,97) | Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet | Precision (-1) ⁵ Överförbarhet (-1) ² |

² Olika doser av läkemedlet har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen för osteoporos i Sverige.

³ Brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad om studier tillkommer kan resultatet ändras.

⁴ Olika doser av läkemedlet har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen för osteoporos i Sverige.

⁵ En studie och/eller få observationer/händelser om studier tillkommer kan resultatet ändras.

⁶ Studien var sponsrad av ett läkemedelsföretag, risk för intressekonflikter med stor inverkan i alla led.

⁷ Olika doser av läkemedlet samt D-vitamin har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen för osteoporos i Sverige.

⁸ Femårsstudie varav år 3 till 5 är open label, det vill säga risk för snedvridning på grund av ingen blindning från år 3 till 5.

⁹ Studien innehåller en population som har osteopeni i höft men omkring hälften hade osteoporos mätvärde i ländryggen.

¹⁰ Resultat från två studier [8, 9] för effektmåttet frakturer (oselekterade frakturer) kunde inte läggas ihop eftersom man blandat olika typer av frakturer i de olika studierna.

¹¹ Oklar randomiseringsprocess.

¹² Oklar blindningsprocess.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 October 2019 (CDSR, DARE & CENTRAL)

Title: Osteopenia

| Search terms | Items found |
|--|------------------------|
| Population: osteopenia | |
| MeSH descriptor: [Bone Diseases, Metabolic] this term only | 450 |
| [mh "Bone Density"] | 4427 |
| (Osteopenic OR osteopenia* OR "low bone density" OR "loss of bone density" OR "Low BMD" OR "low bone mineral density" OR "low bone mass" OR ("bone density" NEXT/1 low*) OR ("bone mineral" NEXT/1 low*)).ti | 634 |
| 1 OR 2 OR 3 | 4996 |
| Intervention: bisphosphonates or denosumab | |
| [mh "diphosphonates"] OR [mh "Alendronate"] OR [mh "Denosumab"] OR [mh "zoledronic acid"] | 2508 |
| (Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate OR deno-sumab).ti,ab,kw | 3303 |
| (Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos OR prolia).ti,ab,kw | 151 |
| 5 OR 6 OR 7 | 4311 |
| Combined sets | |
| 3 AND 7 | CDSR/8 Central/1154 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 23 May 2019

Title: Osteopenia

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: osteopenia | |
| 'bone density'/mj OR 'bone mass'/mj OR 'osteopenia'/mj | 31,370 |
| (Osteopenic OR osteopenia* OR "low bone density" OR "loss of bone density" OR "Low BMD" OR "low bone mineral density" OR "low bone mass"):ti,ab OR ((bone NEAR/1 density NEAR/1 low):ti,ab) OR ((bone NEAR/1 mineral NEAR/1 low):ti) | 25,597 |
| 1 OR 2 | 47,808 |
| Intervention: bisphosphonates or denosumab | |
| 'denosumab'/mj OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR 'alendronic acid'/mj OR 'risedronic acid'/mj OR 'zoledronic acid'/mj OR 'etidronic acid'/mj | 26,514 |
| (Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate OR denosumab):ti,ab | 29,377 |
| (Aclasta OR adavance OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos OR prolia):ti,ab | 357 |
| 4 OR 5 OR 6 | 38,186 |
| Combined sets | |
| 3 AND 7 | 3,979 |
| 8 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ((danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 3,334 |
| Study types: systematic review | |
| (9 AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR [cochrane review]/lim OR 'review'/exp OR ((systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 literature):ti,ab) OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*':ti,ab)) AND [embase]/lim | 504 |
| Study types: randomised controlled trials and other trials | |
| (9 AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)) AND [embase]/lim | 1,451 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

- /de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
- /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
- /mj = Major Topic
- :ab = Abstract
- :au = Author
- :ti = Article Title
- :ti:ab = Title or abstract
- * = Truncation
- “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 21 May 2019
Title: Osteopenia

| Search terms | Items found |
|--|--------------|
| Population: osteopenia | |
| "Bone Diseases, Metabolic"/ OR "Bone Density"/ | 54721 |
| (Osteopenic OR osteopenia* OR "low bone density" OR "loss of bone density" OR "Low BMD" OR "low bone mineral density" OR "low bone mass" OR ("bone density" ADJ3 low*) OR ("bone mineral" ADJ 3 low*)).ti,ab | 16412 |
| <i>1 OR 2</i> | <i>61250</i> |
| Intervention: bisphosphonates or denosumab | |
| exp "diphosphonates"/ OR "Alendronate"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Denosumab"/ | 25635 |
| (Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate OR deno-sumab).ti,ab | 18567 |
| (Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos OR prolia).ti,ab | 201 |
| <i>4 OR 5 OR 6</i> | <i>31551</i> |
| Combined sets, limits | |
| 3 AND 7 | 5570 |
| 8 NOT (animals/ not humans/) | 4958 |
| limit 9 to (danish or english or norwegian or swedish) | 4380 |
| Combined sets, limited to systematic reviews & RCTs | |
| Limit 10 to systematic reviews | 304 |
| 10 AND meta-analysis/ | 132 |
| 11 OR 12 | 304 |
| Limit 10 to "therapy (maximizes sensitivity)" | 279 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. McClung, M, Miller, P, Recknor, C, Mesenbrink, P, Bucci-Rechtweg, C, Benhamou, CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 114(5):999-1007.
2. Bone, HG, Bolognese, MA, Yuen, CK, Kendler, DL, Wang, H, Liu, Y, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(6):2149-57.
3. FASS Vårdpersonal Risedronat.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20091105000037>
4. FASS Vårdpersonal Alendronat.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20131204000047>.
5. FASS Vårdpersonal Denosumab
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090114000052>.
6. FASS Vårdpersonal Zoledron syra.
https://www.fass.se/LIF/substance;jsessionid=ByZq7TDw2DEAtXCBxVxslTggj44p--O4AR87uGR1_tZjZaOXHsr!1144695746?userType=0&substanceId=IDE4POGUUB6FMVERT1.
7. Reid, IR, Horne, AM, Mihov, B, Stewart, A, Garratt, E, Wong, S, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
8. Grey, A, Bolland, MJ, Horne, A, Mihov, B, Gamble, G, Reid, IR. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017; 189(36):E1130-e6.
9. Grey, A, Bolland, MJ, Horne, A, Wattie, D, House, M, Gamble, G, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate--results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012; 50(6):1389-93.
10. Cummings, SR, Black, DM, Thompson, DE, Applegate, WB, Barrett-Connor, E, Musliner, TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998; 280(24):2077-82.
11. Quandt, SA, Thompson, DE, Schneider, DL, Nevitt, MC, Black, DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clinic proceedings*. 2005; 80(3):343-9.
12. Siris, ES, Simon, JA, Barton, IP, McClung, MR, Grauer, A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int*. 2008; 19(5):681-6.

Rad: P3:0

Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med metotrexat i monoterapi; B) Behandling med kombination av konventionella syntetiska DMARDs (metotrexat, sulfasalacin, leflunomid); C) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med TNF-hämmare för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av tidigare konventionell DMARD-behandling eller NSAID-behandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet i jämförelse med tillstånd- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har genomfört en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten i läkemedelsbehandling för patienter med psoriasisartrit (PsA).

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 3). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet psoriasisartrit genererade 210 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning bedömdes 27 av dessa vara relevanta för sjukdomsområdet PsA. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur ingen artikel behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi för patientgruppen.

Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

SBU hämtade även uppgifter om subventionsstatus för TNF-hämmare med godkänd indikation för psoriasisartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid psoriasisartrit | 210 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av psoriasisartrit som granskades på fulltextnivå | 27 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 0 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 0 |

Resultat

Tolv TNF-hämmare för behandling av psoriasisartrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet (se Tabell 2), vissa av dem med begränsningar. Läkemedlen har bedömts av TLV, och då har de ansetts kostnadseffektiva.

Tabell 2: Subventionerade TNF-hämmare enligt TLV för patienter med psoriasisartrit.

| Aktiv substans | Preparatnamn | Begränsning |
|--------------------|--------------|---|
| Etanercept | Benepali | |
| | Enbrel | |
| | Erelzi | |
| Certolizumab pegol | Cimzia | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Adalimumab | Humira | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| | Amgevita | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| | Hulio | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| | Imraldi | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Golimumab | Simponi | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Infliximab | Remicade | |
| | Remsima | |
| | Inflectra | |

Källa: TLV:s databas, tillgänglig 181024

Diskussion

I TLV:s beslutsunderlag för subvention av TNF-hämmarna är jämförelsealternativen andra än de läkemedel som listas som denna rads jämförelsealternativ. Besluten innebär en så kallad generell subvention, så att läkemedlen kan förskrivas för alla dess godkända indikationer. TLV har därför i flera fall inte bedömt kostnadseffektiviteten i förskrivning till denna rads specifika patientgrupp.

Efter TLV:s beslut har priserna på TNF-hämmare sjunkit, delvis genom att billigare biosimilarer blivit tillgängliga, delvis genom upphandlingar och sidoöverenskommelser mellan landstingen och företagen. Dessa avtal är konfidentiella, vilket gör att TLV:s listpriser inte reflekterar de faktiska läkemedelskostnaderna [1,2]. Den 17 september 2018 ansökte landstingen om ytterligare prisändringar för TNF-hämmarna Benepali (etanercept), Enbrel (etanercept), Erelzi (etanercept) och Humira (adalimumab). Flertalet biosimilarer för substansen adalimumab har fått EU:s godkännande och Humiras patent gick ut den 18 oktober 2018.

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med TNF-hämmare för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av tidigare konventionell DMARD-behandling eller NSAID-behandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet i jämförelse med tillstånd- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.

Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018). Behandlingskostnaden för TNF-hämmare har sjunkit kraftigt – möjliggör att fler kan få behandling. Tillgänglig via <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2018-11-26-behandlingskostnaden-for-tnf-hammare-har-sjunkit-kraftigt---mojliggor-att-fler-kan-fa-behandling.html> 2019-04-15
2. Arnberg K, et al Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Diarienummer: 1751/2016. 2016.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | | Items found |
|---|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | | |
| 1. | [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. | ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. | 1 OR 2 | 12523 |

| | | |
|--|---|--|
| Population: Osteoarthritis | | |
| 4. | [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. | osteearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. | 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. | (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. | 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. | 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. | ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Cen- tral/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Cen- tral/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Cen- tral/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |

| | | |
|------------|----|--|
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |

| | | |
|--|--|-------------|
| 5. | (ostearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. | 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. | (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. | 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. | 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |

28. ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)¹

| Combined sets | | |
|----------------------|--|-------------|
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

| Search terms | Items found |
|---|--------------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's | 17809 |

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

| | | |
|--|---|--------|
| | syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term] | |
| 3. | 1 OR 2 | 151049 |
| 4. | ((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. | 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 6. | "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. | (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechtere* [title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |

| | | |
|---------------------------------|---|--------|
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall"[Title] or "accidental fall"[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |

| Combined sets | | |
|----------------------|---|-------------|
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 36. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: P3:2

Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med metotrexat i monoterapi; B) Behandling med kombination av konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs bedöms inte vara ett kostnadseffektivt val. För patienter med samtidig medelsvår till svår psoriasis i huden skattas dessa TNF-hämmare ge en högre effekt till en lägre kostnad. För patienter utan psoriasis i huden bedöms dessa TNF-hämmare ha en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med sekukinumab. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Jämförelser mellan IL17-hämmaren sekukinumab i monoterapi och TNF-hämmaren certolizumab pegol för en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs ger varierande resultat. För patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden blir kostnaden per QALY mycket hög för sekukinumab medan kostnaden per QALY för patienter utan psoriasis blir mycket hög för certolizumab pegol. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Kostnadseffektiviteten av behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med TNF-hämmaren infliximab (infusion) hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs påverkas av förekomsten av samtidig psoriasis i huden. Kostnaden per QALY bedöms vara måttlig med det mer effektiva alternativet infliximab för patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden, medan infliximab för patienter utan samtidig psoriasis i huden skattas ha en mycket hög kostnad per QALY. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Om nuvarande svenska läkemedelspriser för TNF-hämmare är lägre än de som användes i det hälsoekonomiska underlaget minskar

kostnaden per QALY för de olika TNF-hämmarna jämfört med IL17-hämmaren sekukinumab.

- Inget underlag identifierades i den internationella litteraturen för behandling med IL12/23-hämmare i monoterapi jämfört med de specificerade jämförelsealternativen. Litteratursökningen kunde inte heller identifiera några underlag som jämför IL17-hämmare med övriga jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare, tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) och en IL12/23-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av patienter med psoriasisartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har genomfört en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase, samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten i läkemedelsbehandling för patienter med psoriasisartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 14). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet psoriasisartrit genererade 210 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes 27 av dessa vara relevanta för sjukdomsområdet psoriasisartrit. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde 4 artiklar PICO [1–4] men endast 2 var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållande för att inkluderas i underlaget [2,3]. Studierna analyserar IL1-7 hämmare i jämförelse med TNF-hämmare. Se Tabell 2 för en beskrivning av de två studierna.

SBU hämtade även uppgifter om subventionsstatus för biologiska läkemedel (IL17-hämmare, IL23-hämmare, TNF-hämmare) med godkänd indikation för psoriasisartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid psoriasisartrit | 210 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av psoriasisartrit som granskades på fulltextnivå | 27 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 4 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 2 |

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|--|--|---|--|---|---|
| Corbett, 2017 [2] Storbritannien | Kostnadseffektiviteten av TNF-hämmaren certolizumab pegol (CZP) och IL17-hämmaren sekukinumab (SEC) i jämförelse med TNF-hämmarna adalimumab (ADA), etanercept (ETN), golimumab (GOL) och infliximab (INF) för vuxna patienter med psoriasisartrit. Resultaten presenteras uppdelat på patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden och patienter utan samtidig psoriasis i huden, och i två subpopulationer: 1. Patienter utan tidigare behandling med biologiska läkemedel med otillräcklig respons på en tidigare DMARD 2. Patienter utan tidigare behandling med biologiska läkemedel med otillräcklig respons på två eller flera DMARDs | Kostnader för läkemedel inklusive resursförbrukning i form av administrering och monitoreringskostnader Kostnaderna presenteras i brittiska pund (GBP) år 2016 Diskontering 3,5 % | QALY Livskvalitet beräknas baserat på HAQ-DI- och PASI-utfall Diskontering 3,5 % | Alla ICERs är i jämförelse med sekukinumab (SEC) Subpopulation 1 Med medelsvår till svår psoriasis i huden Cost (GBP) QALYs ICER SEC ¹ 179 692 8,524 135 212 CZP 159 951 8,377 ¹ 300 mg Utan samtidig psoriasis Cost (GBP) QALYs ICER SEC ¹ 120 303 9,067 CZP 122 832 9,074 361 286 ¹ 150 mg Subpopulation 2 Med medelsvår till svår psoriasis i huden Cost (GBP) QALY ICER SEC ¹ 157 086 7,379 129 712 | Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Studien rapporterade även den inkrementella kostnadseffektiviteten för läkemedlen i jämförelse med konventionell behandling, som inkluderar cDMARDs. Studien rapporterar även resultat för en ytterligare grupp av patienter som inte tidigare fått biologiska läkemedel, med lätt till medelsvår psoriasis i huden, samt en ytterligare subpopulation som tidigare har |

| Författare, år Referens | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|----------------------------|---|-----------|------------|---|--------------------------------------|
| | Markov modell med ett livstidsperspektiv (40 år) med 3 månaders cykler. | | | CZP 137 240 7,226 ADA 138 109 7,411 Dominant GOL 142 850 7,637 Dominant ETN 144 585 7,719 Dominant INF 167 126 7,890 19 648 ¹ 300mg | behandlats med biologiska läkemedel. |
| | Behandlingssvar baserades på resultatet av en nätverksmeta-analys (15 studier [5–19]) och utgjorde sannolikheten att förflytta sig mellan olika hälsostadier baserat på respons uttryckt i PsARC. | | | Utan samtidig psoriasis Cost QALY ICER (GBP) | |
| | Perspektivet för analysen är NICE hälso- och sjukvårdsperspektiv. | | | SEC ¹ 95 632 7,972 CZP 98 060 7,974 1 214 000 ADA 100 893 8,125 34 386 GOL 106 895 8,325 31 907 ETN 105 592 8,456 20 579 INF 133 664 8,543 66 606 ¹ 150mg | |
| | | | | Känslighetsanalyserna visar stor osäkerhet då både kostnader och QALYs påverkas mycket beroende på förekomsten av psoriasis i huden hos subpopulationerna. | |
| | | | | Även den probabilistiska känslighetsanalysen visar en stor osäkerhet | |

| Författare, år Referens | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|-------------------------------|--|---|--|--|--|
| Goeree, 2018 [3] Kanada | <p>Kostnadseffektiviteten av sekukinumab (IL17) i jämförelse med adalimumab, certalizumab pegol, etanercept, golimumab, ustekinumab, och infliximab för patienter över 18 år med aktiv psoriasisartrit och historik av otillräcklig effekt av NSAID och DMARD.</p> <p>Markov modell med ett livstidsperspektiv (60 år), med 3 månaders cykler.</p> <p>Behandlingssvar baserades på resultatet av en nätverksmeta-analys [20] och utgjorde sannolikheten att förflytta sig mellan olika hälsostadier baserat på respons uttryckt i PsARC.</p> <p>Hälsa- och sjukvårdsperspektiv samt produktionspåverkan.</p> | <p>Kostnader för läkemedel inklusive administrering och monitoreringskostnader samt kostnader till följd av allvariga biverkningar och produktionspåverkan</p> <p>Kostnaderna presenteras i kanadensiska dollar år 2015 (CAD)</p> <p>Diskontering 5 %</p> | <p>QALY</p> <p>Livskvalitet beräknas baserat på HAQ- och PASI-utfall, baserat på data från studien FUTURE 2 genom en regressionsekvation</p> <p>Diskontering 5 %</p> | <p>i vilket av läkemedlen som är kostnadseffektivt.</p> <p>Sekukinumab 150 mg dominerar alla övriga subkutana biologiska läkemedel och bedöms kostnadseffektivt i jämförelse med infliximab (infusion) med en ICER på CAD 1 991 544 per QALY.</p> <p>För infliximab biosimilar var ICER:n CAD 345 393 per QALY i jämförelse med sekukinumab.</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Studien rapporterar även analyser för en subpopulation som tidigare behandlats med biologiska läkemedel.</p> |

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier. En av dem är en systematisk översikt publicerad av NICE i Storbritannien som analyserar IL17-hämmaren sekukinumab jämfört med TNF-hämmare baserat på Markov modell ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv [2]. Den andra studien fokuserar också på IL17-hämmaren sekukinumab i jämförelse med övriga biologiska läkemedel med godkänd indikation för psoriasisartrit i Kanada, och den analysen gjordes ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inklusive viss produktionspåverkan [3].

Effektunderlaget till NICE-rapporten [2] baserades på en nätverksmetaanalys av 15 randomiserade placebo-kontrollerade studier [5-19]. Resultatet för patientgruppen som inte tidigare behandlats med biologiska läkemedel presenterades separat, och visade att sekukinumab var effektivt. Dock var den relativa effektiviteten i förhållande till de olika TNF-hämmarna osäker, eftersom resultaten för de specifika läkemedlen förändrades beroende på utfall och analysmetod. Inkluderade studier sträckte sig över en femtonårsperiod, och de senare studierna visade större effekt i jämförelse med placebo än de tidiga studierna.

Priserna för de utvärderade läkemedlen i NICE-rapporten baserades på engelska listpriser¹ och rekommenderade doser, se Tabell 3 för pris per dos och motsvarande aktuella listpriser i Sverige (december 2018). De svenska priserna redovisas som intervall mellan det billigaste och dyraste läkemedlet, medan vi i Bilaga 1 redovisar de svenska listpriserna per dos och tremånaderscykel för alla de specifika preparaten, med en markering i fetstil för de preparat som användes i NICE-rapporten.

Läkemedelspriserna per dos varierar kraftigt mellan de olika preparaten, och de svenska listpriserna tycks vara något lägre än de engelska för de flesta preparaten. I Tabell 4 redovisas de fullständiga behandlingarkostnaderna för den första tremånaderscykeln och följande cykler tillsammans med läkemedelspriset för följande cykler enligt de svenska listpriserna. Även per tremånaderscykel tycks de svenska listpriserna vara något lägre än de engelska, förutom för golimumab 50 mg. Notera att det svenska priset för infliximab är betydligt lägre än det engelska.

Tabell 3: Pris per dos för läkemedlen, i NICE-rapporten och svenska aktuella listpriser (december 2018), i svenska kronor.

| | Pris per dos i NICE-rapporten [2] | Priser per dos enligt svenska listpriser§ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Adalimumab (ADA) 40 mg | 4 450 | 2 132–4 847 |
| Certolizumab pegol (CZP) 200 mg | 4 520 | 4 620 |
| Etanercept (ETN) 25 mg | 1 140 | 955–1 073 |
| Golimumab (GOL) 50 <i>alt</i> 100 mg | 9 640 <i>alt</i> 19 260 | 10 378 <i>alt</i> 10 378 |
| Infliximab (INF) 100 mg* | 5 300 | 2 854–5 140 |

¹ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2018-10-21 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

| | | |
|--------------------------|-------|-------|
| Sekukinumab (SEC) 150 mg | 7 690 | 5 837 |
|--------------------------|-------|-------|

* Doseras efter patientens vikt. Priset är beräknat för en person som väger 85 kg.

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimularer.

NICE-rapporten studerar flera olika subpopulationer, men i detta underlag fokuseras på den population som inte svarat på två tidigare DMARD-läkemedel, för att avspegla tillstånd- och åtgärdsradens patientpopulation (psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling). Subpopulationen delas även upp i två grupper: patienter utan samtidig psoriasis i huden och patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden.

Sekukinumab, som är den enda studerade IL17-hämmaren i NICE-rapporten, genererar minst antal kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för gruppen utan psoriasis och näst minst antal QALYs för gruppen med psoriasis. Sekukinumab 150 mg, som förskrivs till patienter utan psoriasis, är det läkemedel som kostar minst, medan däremot sekukinumab 300 mg, för patienter med svår till medelsvår psoriasis i huden, är det näst dyraste läkemedlet.

Sekukinumab 300 mg för en population med psoriasis i huden bedömdes inte vara ett kostnadseffektivt alternativ i jämförelse med de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab, som alla beräknades ha större effekt till en lägre kostnad. Certolizumab pegol hade istället en lägre effekt till en lägre kostnad jämfört med sekukinumab. Kostnaden per QALY för sekukinumab jämfört med certolizumab pegol skattades till 1,6 miljoner kronor, och bedömdes av NICE inte vara ett kostnadseffektivt alternativ. Infliximab jämfört med sekukinumab beräknades ha en måttlig kostnad² på cirka 250 000 kronor per QALY. Sammantaget visar NICE-rapporten att TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab, samt möjligen infliximab, är bättre alternativ än IL17-hämmaren sekukinumab 300 mg för en patientgrupp med medelsvår till svår psoriasis som inte fått tillräcklig respons på två eller fler DMARDs.

För patienter utan psoriasis i huden och med dosen sekukinumab 150 mg skattades sekukinumab ge minst antal QALYs men även lägst totalkostnad. Då de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab jämfördes med sekukinumab hamnade kostnadseffektivitetskvoten inom spannet 260 000 till 430 000 kronor per QALY, vilket anses vara en måttlig kostnad, och för infliximab på cirka 840 000 kronor per QALY, som är en hög kostnad per QALY. Certolizumab pegol bedömdes inte vara ett kostnadseffektivt alternativ i jämförelse med sekukinumab för denna patientgrupp, då kostnaden per QALY beräknades till 15 miljoner kronor. NICE-rapporten visar alltså att TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab, samt möjligen infliximab, är bättre alternativ än IL17-hämmaren

² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 – 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 – 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

Tabell 4 Läkemedels-, administrations- och monitoreringskostnader i NICE-rapporten [2] i svenska kronor år 2016, och läkemedelspris 3 månader baserat på svenska listpriser (december 2018).

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

| Läkemedel | Första cykeln (3 mån) | | | | Följande cykler (3 mån) | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|----------------|--------------|---------|-------------------------------------|----------------|--------------|--------|---|
| | Läkemedelspris i NICE-rapporten [2] | Administrering | Monitorering | Totalt | Läkemedelspris i NICE-rapporten [2] | Administrering | Monitorering | Totalt | Läkemedelspris enligt svenska listpriser§ |
| ADA | 29 000 | 540 | 2 100 | 31 700 | 29 000 | 0 | 50 | 29 100 | 13 900–31 500 |
| CZP | 45 200 | 540 | 2 100 | 47 800 | 27 100 | 0 | 50 | 27 100 | 27 700 |
| ETN | 29 500 | 540 | 2 100 | 32 100 | 29 500 | 0 | 50 | 29 500 | 12 900–27 900 |
| GOL | 28 900 | 540 | 2 100 | 31 600 | 28 900 | 0 | 50 | 29 000 | 31 100 |
| INF | 90 300 | 7 250 | 2 100 | 99 600 | 42 900 | 3 450 | 50 | 46 400 | 17 100–30 800 |
| SEC (150 mg) | 53 900 | 540 | 2 100 | 56 500 | 23 100 | 0 | 50 | 23 100 | 17 500 |
| SEC (300 mg) | 108 000 | 540 | 2 100 | 110 400 | 46 200 | 0 | 50 | 46 200 | 35 000 |

sekukinumab 150 mg för patienter utan psoriasis i huden som inte fått tillräcklig respons på två eller fler DMARDs.

Den kanadensiska utvärderingen [3] hämtar även den effektunderlaget från en nätverksmetaanalys, av 20 studier [20]. 12 av dessa hade en studiepopulation med patienter som inte tidigare fått biologiska läkemedel. Behandlingssvaren skiljer sig något mellan läkemedlen, men det var inte statistiskt signifikanta skillnader [20].

Läkemedlen antogs förskrivas med samma doseringar som i NICE-rapporten. För patientgruppen som inte tidigare förskrivits biologiska läkemedel bedömdes sekukinumab 150 mg dominera alla övriga subkutana TNF-hämmarna (det vill säga ha större effekt till en lägre kostnad). Endast den TNF-hämmare som ges via infusion, det vill säga infliximab, skattades ge fler QALYs. För den TNF-hämmaren beräknas en mycket hög kostnad per QALY på 14,5 miljoner svenska kronor, alternativt 2,5 miljoner svenska kronor per QALY då priset för infliximabs biosimilar används istället. Baserat på tidigare underlag och beslut av den oberoende organisationen Canadian Agency of Drug and Technologies in Health (CADTH) anses dessa kvoter ligga högt över betalningsviljan per QALY och infliximab jämfört med sekukinumab kan därför inte bedömas som kostnadseffektivt i Kanada. Sekukinumab 150 mg är därmed det kostnadseffektiva alternativet i samtliga jämförelser. Den probabilistiska känslighetsanalysen bekräftade grundresultatet då sekukinumab 150 mg hade störst sannolikhet att bedömas som kostnadseffektivt.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömde att samtliga läkemedel i detta underlag var kostnadseffektiva vid den tidpunkt då beslut fattades om inträde i den svenska läkemedelsförmånen. Inom förmånen finns en IL17-hämmare, en IL12/23-hämmare samt tolv TNF-hämmare för behandling av psoriasisartrit, se Tabell 5. Infliximab har en så kallad generell subvention och har därmed ingen begränsning för subvention vid indikationen psoriasisartrit. För övriga TNF-hämmare har TLV beslutat att vid nyinsättning subventioneras läkemedlen endast för patienter med psoriasisartrit när etanercept inte är lämpligt.

Tabell 5: Subventionerade IL17-, IL12/23- och TNF-hämmare enligt TLV, för patienter med psoriasisartrit.

| Aktiv substans | Preparatnamn | Begränsning |
|------------------------|--------------|---|
| IL17-hämmare | | |
| Sekukinumab | Cosentyx | |
| IL12/23-hämmare | | |
| Ustekinumab | Stelara | |
| TNF-hämmare | | |
| Etanercept | Benepali | |
| | Enbrel | |
| | Erelzi | |
| Certolizumab pegol | Cimzia | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Adalimumab | Humira | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |

| | | |
|------------|-----------|---|
| | Amgevita | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| | Hulio | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| | Imraldi | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Golimumab | Simponi | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Infliximab | Remicade | |
| | Remsima | |
| | Inflectra | |

Källa: TLV databas, tillgänglig 181024.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av två ekonomiska analyser som rapporterar olika resultat gällande sekukinumabs kostnadseffektivitet. Den ena är utförd på uppdrag av den statliga oberoende myndigheten National Institute for Health and Care Excellence (NICE) för England och Wales [2] medan den andra från Kanada är finansierad av företaget Novartis Pharma som tillhandahåller sekukinumab under läkemedelsnamnet Cosentyx (3). Författarna till den kanadensiska studien rapporterar också flera intressekonflikter.

I båda studierna beräknades totalkostnaden för sekukinumab 150mg vara lägst i förhållande till övriga preparat, men i den kanadensiska gjordes ingen uppdelning av patientgruppen baserat på om psoriasis i huden förekom samtidigt. Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) beräknades i båda studierna via en ekvation, där behandlingens effekt på HAQ-DI-samt PASI bestämmer antalet QALYs. Ekvationen i den kanadensiska studien ger dock en lägre minskning av kvalitetsjusterade levnadsår då en försämring sker på HAQ-DI skalan än NICE-rapportens, så att sekukinumab skattas ge fler QALYs i den kanadensiska. Detta påverkar studiernas resultat i antalet QALYs och därmed kostnadseffektiviteten.

Över tid har priserna på TNF-hämmare i Sverige sänkts, via överenskommelser mellan läkemedelsföretag och regioner samt via introduktionen av biosimilarer [21]. De svenska aktuella listpriser som redovisas i detta underlag är därför sannolikt högre än de faktiska priser som regioner betalar för behandlingarna.

För svenska nutida förhållanden bedöms ändå NICE-rapporten vara ett underlag som är relevant för slutsatserna för denna tillstånd- och åtgärdsrad. Svenska listpriser ligger i linje med, alternativt något lägre än, de priser som användes i den ekonomiska utvärderingen (se Tabell 3 och 4). När sekukinumab jämförs med de subkutana TNF-hämmarna för populationerna med eller utan samtidig psoriasis i huden som tidigare haft otillräcklig effekt av två DMARDs bedöms sekukinumab inte vara det kostnadseffektiva förstahandsvalet. Ett förväntat lägre pris för TNF-hämmarna förstärker bara detta resultat. Däremot kan resultatet att infliximab ger en hög kostnad per QALY (drygt 800 000 kronor per QALY) jämfört med sekukinumab för patienter utan samtidig psoriasis i huden möjligen vara en överskattning av ICER:n.

NICE-rapporten [2] redovisar även resultat för en subpopulation som fått otillräckligt behandlingssvar på endast en tidigare DMARD. För den

populationen jämförs endast läkemedlen sekukinumab (IL17-hämmare) och certolizumab pegol (TNF-hämmare). Beroende på om patienterna har medelsvår till svår psoriasis i huden eller inte varierar resultatet. Om patienterna har psoriasis i huden är kostnaderna och QALYs för sekukinumab 300 mg högre än för certolizumab pegol, vilket ger en mycket hög kostnad per QALY på 1,7 miljoner kronor för sekukinumab. Om patienterna inte har psoriasis i huden ger däremot sekukinumab 150 mg lägre kostnader och lägre QALYs än certolizumab, vilket resulterar i en mycket hög kostnad per QALY på 4,6 miljoner kronor för certolizumab. När endast dessa två läkemedel jämförs för subpopulationen som haft otillräckligt svar på en tidigare DMARD kan alltså sekukinumab 300 mg anses kostnadseffektivt om man är beredd att betala 1,7 miljoner kronor per QALY för patienter med psoriasis i huden, medan certolizumab pegol kan anses kostnadseffektivt om man är villig att betala 4,6 miljoner per QALY för patienter utan psoriasis i huden. Om dessa kostnader per QALY bedöms vara alltför höga, blir certolizumab pegol det kostnadseffektiva valet för patienter med psoriasis och sekukinumab 150 mg det kostnadseffektiva för patienter utan psoriasis i huden. Dessa resultat är särskilt osäkra, eftersom skillnaderna i läkemedelspriset för sekukinumab och certolizumab pegol är mindre enligt de svenska listpriserna än de är i NICE-rapportens ekonomiska utvärdering. För svensk hälso- och sjukvård är det heller inte rimligt att endast välja mellan dessa två läkemedel vid förskrivning till patienter som haft otillräcklig respons på en tidigare DMARD; förskrivaren skulle troligen överväga någon av de äldre TNF-hämmarna först. Av dessa skäl ingår inte detta resultat från NICE-rapporten [2] i denna TÅ-rads slutsatser.

Slutsatserna baseras på NICE-rapportens [2] resultat från subpopulationen som fått otillräcklig respons på två eller flera DMARDs, där en bred jämförelse mellan relevanta läkemedel redovisas (en IL17-hämmare, fyra subkutana TNF-hämmare och en infusion TNF-hämmare). Osäkerheten i slutsatserna bedöms vara medelhög, eftersom de faktiska svenska aktuella läkemedelspriserna är okända och de två studierna [2,3] som ingår i underlaget rapporterar motsatta resultat om sekukinumabs kostnadseffektivitet i jämförelse med TNF-hämmarna.

Slutsatser

- Behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs bedöms inte vara ett kostnadseffektivt val. För patienter med samtidig medelsvår till svår psoriasis i huden skattas dessa TNF-hämmare ge en högre effekt till en lägre kostnad. För patienter utan psoriasis i huden bedöms dessa TNF-hämmare ha en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med sekukinumab. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Jämförelser mellan IL17-hämmaren sekukinumab i monoterapi och TNF-hämmaren certolizumab pegol för en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs ger varierande resultat.

För patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden blir kostnaden per QALY mycket hög för sekukinumab medan kostnaden per QALY för patienter utan psoriasis blir mycket hög för certolizumab pegol. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.

- Kostnadseffektiviteten av behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med TNF-hämmaren infliximab (infusion) hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs påverkas av förekomsten av samtidig psoriasis i huden. Kostnaden per QALY bedöms vara måttlig med det mer effektiva alternativet infliximab för patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden, medan infliximab för patienter utan samtidig psoriasis i huden skattas ha en mycket hög kostnad per QALY. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Om nuvarande svenska läkemedelspriser för TNF-hämmare är lägre än de som användes i det hälsoekonomiska underlaget minskar kostnaden per QALY för de olika TNF-hämmarna jämfört med IL17-hämmaren sekukinumab.
- Inget underlag identifierades i den internationella litteraturen för behandling med IL12/23-hämmare i monoterapi jämfört med de specificerade jämförelsealternativen. Litteratursökningen kunde inte heller identifiera några underlag som jämför IL17-hämmare med övriga jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare, tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) och en IL12/23-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av patienter med psoriasisartrit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Friedman A, Zhou ZY, Signorovitch JE, Ganguli A. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):721-9.
2. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017;21(56):1-326.
3. Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Graham CN, Miles L, Nikoglou E, et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab for the treatment of active psoriatic arthritis: a Canadian perspective. *J Med Econ.* 2018;21(2):163-73.
4. Strand V, Betts KA, Mittal M, Song J, Skup M, Joshi A. Comparative Effectiveness of Adalimumab versus Secukinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):349-62.
5. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody,

- ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-9.
6. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and rheumatism.* 2004;50(7):2264-72.
 7. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2000;356(9227):385-90.
 8. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(10):3279-89.
 9. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55.
 10. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(9999):1137-46.
 11. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England).* 2013;382(9894):780-9.
 12. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-6.
 13. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Goleimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism.* 2009;60(4):976-86.
 14. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1040-50.
 15. Craig D OCJ, Rodgers M, Rodriguez-Lopez R, Smith A, Woolacott N. Evidence Review, Southampton: GsRUFtAaPPA, 2013 NifHR.
 16. Corbett M SE, Palmer S, Harden M, Woolacott N, Bojke L. Evidence Review Group's Report:, Health AfTAPASNif, 2015. R.

17. NICE (2015). Apremilast for treating active psoriatic arthritis. National Institute for health and community settings, London. Hämtad från www.nice.org.uk/guidance/TA372/ 16 april 2019.
18. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1227-36.
19. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1150-7.
20. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, Choy EH, Kanters S, Thom H, et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. *Journal of comparative effectiveness research*. 2018;7(11):1107-23.
21. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018). Behandlingskostnaden för TNF-hämmare har sjunkit kraftigt – möjliggör att fler kan få behandling. Hämtad från <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2018-11-26-behandlingskostnaden-for-tnf-hammare-har-sjunkit-kraftigt---mojliggor-att-fler-kan-fa-behandling.html> 16 april 2019.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | | Items found |
|--|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | | |
| 1. | [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. | ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. | 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 4. | [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. | osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. | 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. | (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. | 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |

| | | |
|---------------------------------|--|---|
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. | 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. | ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6 348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7 711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/8 56 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1 216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9 365 CRM/7 |

22.

732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritits'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |

| | | |
|---------------------------------|--|-------------|
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. | 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |

³Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

| | | |
|-----|--|-------------|
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren | 13638 |

| | | |
|--|---|--------|
| | syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | |
| 5. | 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 6. | "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. | (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |

| | | |
|-------------------------|---|-------------|
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent | 5599765 |

[Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters
 [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract]
 OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR
 animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog
 [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract]
 OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR
 monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))

| Combined sets | | |
|----------------------|---|-------------|
| 35. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 36. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |

PubMed Health

3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) **4**
Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE
2008-2018

4.
1 or 2 or 3 **16**

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Tabell 1: Kostnad följande cykler (3 mån) baserat på svenska listpriser (december 2018).
Läkemedlen markerade med fet stil är de som användes i NICE-rapporten [2].

| Aktiv substans | Preparatnamn | Dos mg | Dos frekvens (3 mån) | Pris per dos enligt svenska listpriser§ | Kostnad för 3 mån |
|--------------------|------------------|------------|----------------------|---|-------------------|
| Adalimumab | Humira | 40 | 6,5 | 4 847 | 31 502 |
| | Hulio | 40 | 6,5 | 2 319 | 15 074 |
| | Imraldi | 40 | 6,5 | 3 185 | 20 703 |
| | Amgevita | 40 | 6,5 | 2 132 | 13 856 |
| Etanercept | Enbrel | 25 | 26 | 955 | 24 838 |
| | Benepali | 25 | 26 | 1 073 | 27 905 |
| | Erelzi | 25 | 26 | 543 | 14 111 |
| | Enbrel | 50 | 12 | 1 899 | 22 786 |
| | Benepali | 50 | 12 | 1 514 | 18 162 |
| | Erelzi | 50 | 12 | 1 074 | 12 884 |
| Golimumab | Simponi | 50 | 3 | 10 378 | 31 133 |
| | Simponi | 100 | 3 | 10 378 | 31 133 |
| Certolizumab pegol | Cimzia | 200 | 6 | 4 620 | 27 719 |
| Infliximab * | Remicade | 100 | 1,5 | 5 140 | 30 840 |
| | Remsima | 100 | 1,5 | 2 854 | 17 121 |
| | Inflectra | 100 | 1,5 | 4 188 | 25 126 |
| Ustekinumab | Stelara | 45 | 1 | 33 531 | 33 531 |
| | Stelara | 90 | 1 | 33 545 | 33 545 |
| Sekukinumab | Cosentyx | 150 | 3 | 5 837 | 17 510 |

Samtliga preparat förutom infliximab beräknades för fylld penna alternativt för fylld spruta

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05.

* Priset beräknat för en person som väger 85 kg.

Rad: P3:4

Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Målinriktad (targeted), syntetisk DMARD (apremilast) i monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med metotrexat i monoterapi; B) Behandling med kombination av konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med apremilast i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet, jämfört med tillstånds- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat apremilast i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.
- Eftersom priserna på TNF-hämmare har sjunkit sedan TLV:s beslut är det oklart om apremilast numera är en kostnadseffektiv behandling jämfört med TNF-hämmare.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har genomfört en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten i läkemedelsbehandling för patienter med psoriasisartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 3). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet psoriasisartrit genererade 210 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes 27 av dessa vara relevanta för sjukdomsområdet psoriasisartrit. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur ingen artikel behandling med apremilast i monoterapi. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med apremilast i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid psoriasisartrit | 210 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av psoriasisartrit som granskades på fulltextnivå | 27 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 0 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 0 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionsstatus för apremilast för patienter med psoriasisartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Resultat

Apremilast för behandling av psoriasisartrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet med begränsning, se Tabell 2. Läkemedlet har bedömts av TLV, och då har det ansetts kostnadseffektivt i jämförelse med TNF-hämmare.

Tabell 2: Subventionsstatus för apremilast för patienter med psoriasisartrit.

| Aktiv substans | Preparatnamn | Begränsning |
|----------------|--------------|--|
| Apremilast | Otezla | Endast som monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). |

Källa: TLV databas, tillgänglig 190213

Diskussion

I TLV:s beslut om subvention år 2015 jämförs apremilast insatt före behandling med TNF-hämmare med att förskriva TNF-hämmare direkt. TLV ansåg då att kostnaden var rimlig.

Efter TLV:s beslut har priserna på jämförelsealternativet TNF-hämmare sjunkit, då billigare biosimilarer blivit tillgängliga samt att kostnaden har minskat genom upphandlingar och sidoöverenskommelser mellan landstingen och företagen. Dessa avtal är konfidentiella, vilket gör att TLV:s listpriser inte reflekterar de faktiska läkemedelskostnaderna [1,2]. TNF-hämmarna har utsatts för en prispress i Sverige över tid, och den 17 september 2018 ansökte landstingen om ytterligare prisändringar för TNF-hämmarna Benepali (etanercept), Enbrel (etanercept), Erelzi (etanercept) och Humira (adalimumab). Flertalet biosimilarer för substansen adalimumab har fått EU:s godkännande och Humiras patent gick ut den 18 oktober 2018.

TLV skriver i beslutet om apremilast från 2015 att det kan finnas anledning att ompröva subventionsstatusen på apremilast efter att subventionsstatusen för TNF-hämmare omprövats.

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med apremilast i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög sjukdomsaktivitet, jämfört med tillstånds- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat apremilast i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.
- Eftersom priserna på TNF-hämmare har sjunkit sedan TLV:s beslut är det oklart om apremilast numera är en kostnadseffektiv behandling jämfört med TNF-hämmare.

Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018). Behandlingskostnaden för TNF-hämmare har sjunkit kraftigt – möjliggör att fler kan få behandling. Hämtad från <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2018-11-26-behandlingskostnaden-for-tnf-hammare-har-sjunkit-kraftigt---mojliggor-att-fler-kan-fa-behandling.html> 16 april 2019.
2. Arnberg K, et al Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Diarienummer: 1751/2016. 2016.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |

| Population: Psoriatic arthritis | | |
|--|---|---|
| 7. | [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. | (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. | 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. | 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. | ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6 348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7 711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/8 56 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1 216 CRM/0 |

| | | |
|------------|----|--|
| | | HTA/30 |
| | | EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9 365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| <hr/> | | |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | | Items found |
|---|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | | |
| 1. | 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. | ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteearth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. | 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 4. | 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. | (osteearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. | 4 or 5 | 78953 |

| | | |
|--|--|-------------|
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. | (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. | 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. | 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

| | | |
|-----|--|-------------|
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR | 17809 |

sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]

| | | |
|--|---|--------|
| 3. | 1 OR 2 | 151049 |
| 4. | ((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. | 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 6. | "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. | (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract]) | 1357 |

or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]

| | | |
|---------------------------------|---|-------------|
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money" [Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |

| | | |
|----------------------|---|-------------|
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 36. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field | 10 |

2008-2018

NICE

- 2.** (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) 2(2)
NICE guidelines
2008-2018
-

PubMed Health

- 3.** (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) 4
Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE
2008-2018
-

- 4.**
1 or 2 or 3 *16*
-

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: R3:2

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: TNF-hämmare eller tocilizumab som enskild behandling

Jämförelsealternativ: Behandling med metotrexat som enskild behandling

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tre biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen som enskild behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De tre läkemedlen är etanercept, adalimumab och tocilizumab.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar kan bli missvisande.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat beror på skillnaden i pris mellan läkemedlen. Ju mindre skillnad i pris mellan biologiskt läkemedel och metotrexat, desto lägre blir kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av en studie (av TNF-hämmaren etanercept) och osäkerheten i resultatet är måttlig.
- För de övriga biologiska läkemedlen saknas hälsoekonomiskt underlag, förutom för etanercept.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för biologiska läkemedel för patienter med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 7). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var

relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde en artikel inklusionskriterierna (PICO) [1]. Studien kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och bedömdes vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av studien.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|--|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit | 2 437 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå | 150 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 1 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 1 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

För patienter med tidig reumatoid artrit som inte tidigare har behandlats med metotrexat finns tre biologiska läkemedel som kan ges som monoterapi i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3, varav två är TNF-hämmare (etanercept och adalimumab). TLV har bedömt läkemedlen och ansåg då att de var kostnadseffektiva. Vid en omprövning år 2011 beslutade TLV att alla TNF-hämmare skulle kvarstå i läkemedelsförmånen. Läkemedlen bedömdes ha samma effekt, så TLV anger att det är mest kostnadseffektivt att behandla med den TNF-hämmare som har lägst behandlingskostnad [2]. Senare beslut (se Tabell 3) har baserats enbart på prisjämförelser (Benepali jämfört med Enbrel; Erelzi jämfört med Benepali; AMGEVITA, Hulio, Hyrimoz och Imraldi jämfört med Humira). I oktober 2017 beslutade TLV om en pristolerans på drygt 92 000 kronor per år i genomsnittlig läkemedelskostnad för subkutana TNF-hämmare för att bevilja generell subvention för behandling av patienter med reumatoid artrit [3]. Även TLV:s beslut om IL6-hämmaren RoActemra baserades på en prisjämförelse med TNF-hämmarna. Inget av TLV:s beslut baserades på en jämförelse med metotrexat. Dessutom rekommenderas att läkemedlen i Tabell 3 endast förskrivs i monoterapi för patienter där metotrexat inte är lämpligt, så patientgruppen och jämförelsealternativen för TLV:s beslut överensstämmer inte med detta underlagsfrågeställning (PICO).

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektåtgång | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Davies 2009 [1] USA | <p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (etanercept) som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare metotrexatbehandling och med medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Behandlingssekvenser med 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler med behandlingssvar (ACR50) från tre RCT:er [4-6]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare).</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering, tester och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2007.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs,</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden från kliniska prövningar av adalimumab.</p> <p>Diskontering 5 %.</p> | <p>Kostnader: Etanercept 147 735 USD Metotrexat 96 967 USD</p> <p>QALYs: Etanercept 3,005 Metotrexat 2,001</p> <p>ICER: Metotrexat har lägre kostnad och färre QALYs än etanercept.</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat har högst sannolikhet att vara det kostnads-effektiva alternativet vid en betalningsvilja upp till 50 000 USD. Biologiskt läkemedel som enskild behandling (etanercept) har noll sannolikhet att vara kostnads-effektivt vid all betalningsvilja.</p> | <p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan etanercept och metotrexat är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> |

Tabell 3: Subventionerade biologiska läkemedel som enskild behandling för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare behandling med metotrexat enligt TLV.

| Aktiv substans | Namn | Datum för senaste beslut | Begränsning eller kommentar |
|----------------|---|--|---|
| Etanercept | Benepali Enbrel Erelzi | Mars 2016 Dec 2011 Sept 2017 | I monoterapi om metotrexat är olämpligt. |
| Adalimumab | AMGEVITA Hulio Humira Hyrimoz Imraldi | Nov 2018 Nov 2018 Dec 2011, nov 2018 Nov 2018 Nov 2018 | Även för svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat. I monoterapi om metotrexat är olämpligt. |
| Tocilizumab | RoActemra | Nov 2009 | Även för svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat. I monoterapi om metotrexat är olämpligt. |

Källa: TLV:s databas, tillgänglig 2019-08-13 och 2019-08-27, FASS tillgänglig 2019-08-13

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av en studie, som jämför ett biologiskt läkemedel som enskild behandling (TNF-hämmaren etanercept) med metotrexat som enskild behandling för en patientgrupp med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som tidigare inte behandlats med metotrexat [1]. Studien är genomförd för förhållanden i USA och finansierad av läkemedelsföretaget Abbott (numera AbbVie).

Studien rapporterar att det biologiska läkemedlet som enskild behandling inte är kostnadseffektivt i jämförelse med metotrexat för patientgruppen. Detta beror på den stora skillnaden i kostnader, 535 000 svenska kronor¹ högre för det biologiska läkemedlet, tillsammans med den lilla skillnaden i hälsoeffekter, endast 1 QALY mer än metotrexat under en patients livstid. Skillnaden i kostnader beror till största delen på läkemedelspriserna i studien, som var 580 000 kronor högre för det biologiska läkemedlet. Kostnaderna för behandling av biverkningar är betydligt högre för det biologiska läkemedlet, medan övriga hälso- och sjukvårdskostnader är något lägre för det biologiska läkemedlet än för metotrexat.

Resultaten är alltså kraftigt beroende av priserna på läkemedlen, se Tabell 4 och Bilaga 1 för det uppskattade aktuella svenska prisintervallet.

Tabell 4: Läkemedelspriser för 6 månaders behandling i Davies 2009 [1] i svenska kronor år 2018 och skattade svenska prisintervall.

| | Pris i Davies [1] | Svenska prisintervall (se Bilaga 1) |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| etanercept | 92 381 | 10 000 – 15 000 |
| metotrexat (tablettform) | 2 332 | 200 - 300 |

Priset på metotrexat baseras på en måldos på 20 mg/vecka, med ett pris enligt FASS (hämtat 2019-08-18) för Methotrexate Orion på 97 kr för 100 tablett a 2.5 mg.

¹Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPi-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-08-13 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

Det biologiska läkemedlet har betydligt lägre priser i Sverige idag med ett skattat prisintervall på 10 000 till 15 000 kronor för sex månaders behandling, men även metotrexat har ett lägre pris än i studien. Då det skiljer 1 QALY under en patients livstid mellan det biologiska läkemedlet och metotrexat som enskilda behandlingar, så kan den hälsovinsten sättas i relation till den aktuella prisskillnaden mellan läkemedlen². En prisskillnad mellan läkemedlen under en patients livstid på 100 000 kronor skulle exempelvis kunna innebära en låg kostnad per hälsoeffekt. Är prisskillnaden högre, på livstidsbasis, blir kostnaden måttlig.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit som inte behandlats med metotrexat tidigare består av en publicerad studie, från USA [1]. Studien visade att en TNF-hämmare (etanercept) som enskild behandling inte var kostnadseffektiv i jämförelse med metotrexat som enskild behandling.

Kostnadseffektiviteten för biologiska läkemedel i jämförelse med metotrexat beror i huvudsak på prisskillnaderna mellan läkemedlen. De svenska läkemedelspriserna på TNF-hämmare har sjunkit under senare år, se Bilaga 1 för skattade aktuella prisintervall för olika grupper av läkemedel. Detta innebär att tidigare ekonomiska utvärderingar, som baseras på en större prisskillnad än i den aktuella svenska situationen, kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt för det biologiska läkemedlet jämfört med metotrexat.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tre biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen som enskild behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De tre läkemedlen är etanercept, adalimumab och tocilizumab.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar kan bli missvisande.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat beror på skillnaden i pris mellan läkemedlen. Ju mindre skillnad i pris mellan biologiskt läkemedel och metotrexat, desto lägre blir kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av en studie (av TNF-hämmaren etanercept) och osäkerheten i resultatet är måttlig.

² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

- För de övriga biologiska läkemedlen saknas hälsoekonomiskt underlag, förutom för etanercept.

Referenser

1. Davies A, Cifaldi M, Segurado O, Weisman M. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis (Structured abstract). *J Rheumatol* 2009;36:16-26.
2. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). TNF-hämmare kvar i högkostnadsskyddet. Tillgänglig 2019-08-27 på <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac32609/1510316394021/sammanfattning-omprovning-tnf-hammare-111219.pdf>
3. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). Beslut om Humira. Tillgänglig 2019-08-27 på https://tlv.se/download/18.4705150a16733f9541f9e6a4/1543216697099/bes181123_humira.pdf
4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
5. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
6. Smolen JS, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarth* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 17. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|---|
| | | DARE/293 Central/6 348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7 711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/8 56 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1 216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9 365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | |
| 17. ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR | 1207559 |

costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)

| Combined sets | | |
|----------------------|--|-------------|
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

³Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 36. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 37. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 38. 1 OR 2 | 151049 |
| 39. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 40. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 41. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 42. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 43. 6 or 7 | 78953 |
| 44. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 45. 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 46. "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |

| | | |
|--|---|--------|
| 47. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 48. | 11 or 12 | 6277 |
| 49. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 50. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 51. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 52. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 53. | 16 OR 17 | 16986 |
| 54. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 55. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 56. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 57. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 58. | 21 or 22 | 149608 |
| 59. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility | 32415 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | |
| 60. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 61. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 62. | 5 and 26 | 3761 |
| 63. | 10 and 26 | 2504 |
| 64. | 15 AND 26 | 282 |
| 65. | 20 and 26 | 392 |
| 66. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 67. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 68. | 2008 - 2018 | |
| 69. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 70. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 71. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 72. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 73. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |

| | | |
|------------|-----------------------------------|-------------|
| 74. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 75. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | | Items found |
|----------------------------|---|-------------|
| DARE via CRD (York) | | |
| 76. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | | |
| 77. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | | |
| 78. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 79. | 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Uppskattade läkemedelskostnader i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Rörelseorganens Sjukdomar 2019

Faktiska kostnader beror förutom listpris på rabatter och avtal. Dessa är endast delvis offentliga, och föränderliga över tid.

Projektledningen har beslutat att följande uppskattningar skall användas vid hälsoekonomiska bedömningar:

| Läkemedelklass | Kostnad per 6 månader, kr |
|---|---------------------------|
| TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet* | 10 000 – 15 000 |
| TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet** | 60 000 - 70 000 |
| Övriga biologiska läkemedel*** | 50 000 - 70 000 |
| JAK-hämmare | 35 000 – 50 000 |

*adalimumab, etanercept och infliximab

**certolizumab och golimumab

***abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

Rad: R3:3

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit. Patienter utan tidigare metotrexatbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, tocilizumab) i kombination med metotrexat

Jämförelsealternativ: Behandling med metotrexat i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat sju biologiska läkemedel (i vissa fall med begränsningar) i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling tillsammans med metotrexat av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De sju läkemedlen är etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab och abatacept. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat varierar mellan studier. Alla studier, utom en som har metodologiska svagheter, rapporterar att biologiskt läkemedel med metotrexat ger fler hälsoeffekter till en högre kostnad än metotrexat i monoterapi. Kostnaden per hälsoeffekt varierar mellan måttlig, hög och mycket hög. Om svenska aktuella skattade prisförhållanden hade tillämpats i en av studierna hade kostnaden per hälsoeffekt i studien kunnat minska från måttlig till låg. Underlaget består av sex studier (av TNF-hämmare) och osäkerheten i resultatet är hög.
- För det biologiska läkemedlet abatacept saknas hälsoekonomiskt underlag.

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för

biologiska läkemedel för patienter med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 15). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde sex artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-6]. Studierna kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och bedömdes alla vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de sex studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|--|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit | 2 437 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå | 150 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 6 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 6 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

För patienter med tidig reumatoid artrit som inte tidigare har behandlats med metotrexat finns fem biologiska läkemedel som kan ges tillsammans med metotrexat i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3, varav tre är TNF-hämmare (etanercept, adalimumab och certolizumabpegol). Vid en omprövning år 2011 beslutade TLV att alla TNF-hämmare skulle kvarstå i läkemedelsförmånen. Läkemedlen bedömdes ha likvärdig effekt, så TLV anger att det är mest kostnadseffektivt att behandla med den TNF-hämmare som har lägst behandlingskostnad [7]. Senare beslut (se Tabell 3) har baserats enbart på prisjämförelser (Benepali jämfört med Enbrel; Erelzi jämfört med Benepali; AMGEVITA, Hulio, Hyrimoz och Imraldi jämfört med Humira). I oktober 2017 beslutade TLV om en pristolerans på drygt 92 000 kronor per år i genomsnittlig läkemedelskostnad för subkutana TNF-hämmare för att bevilja generell subvention för behandling av reumatoid

artrit [22]. Även TLV:s beslut om IL6-hämmaren RoActemra baserades på en prisjämförelse

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|---|---|---|---|
| Davies 2009 [1] USA | <p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab och infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare metotrexat-behandling och med medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Behandlingssekvenser med 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler med behandlingssvar (ACR50) från tre RCT:er [8-10]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare).</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2007.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden från kliniska prövningar av adalimumab.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader: Metotrexat 96 967 USD Adalimumab + metotrexat 155 367 USD Infliximab + metotrexat 144 922 USD</p> <p>QALYs: Metotrexat 2,001 Adalimumab + metotrexat 3,240 Infliximab + metotrexat 2,896</p> <p>ICER mot metotrexat: Adalimumab + metotrexat 47 135 USD per QALY Infliximab + metotrexat 53 581 USD per QALY</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat har högst sannolikhet att vara det kostnadseffektiva alternativet vid en betalningsvilja upp till 50 000 USD, därefter har adalimumab + metotrexat högst sannolikhet.</p> | <p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|
| Finckh 2009 [2] USA | <p>Kostnadseffektiviteten i biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med konventionella syntetiska antireumatika för patienter med mycket tidig reumatoid artrit (diagnos <3 månader).</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserat på behandlingssvar (utmärkt, bra, måttligt eller ingen) efter 6 månader från en metaanalys [8,11-15]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ) och ledsador.</p> <p>Tidshorizonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare) och samhällsekonomiskt.</p> | <p>Läkemedelskostnader och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader och produktionsbortfall skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2007.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden, ålder, sjukdomsduration och medsjuklighet.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat 196 003 USD Antireumatika 133 340 USD</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 14,8 Antireumatika 15,0</p> <p>ICER (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat dominerad av antireumatika.</p> <p>Majoriteten av känslighetsanalyserna visar att anti-reumatika dominerar biologiskt läkemedel, även då produktionsbortfall inkluderas och läkemedelspriserna sänks till 25 %.</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Effektdata som används innefattar en studie som jämförde etanercept i monoterapi med metotrexat.</p> <p>Studien har kritiserats för att tolka resultaten alltför försiktigt [16,17].</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> |
| Hout 2009 [3] Nederländerna | <p>Kostnadseffektiviteten i biologiskt läkemedel (infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med tidig aktiv reumatoid artrit (diagnos <2 år)</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och patientrapporterad hälso- och sjukvård, andra kostnader och</p> | <p>QALYs.</p> <p>Patientrapporterad livskvalitet under 2 år.</p> | <p>Kostnader (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat 25 557 EUR Metotrexat 11 921 EUR</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|--|---|---|---|
| | <p>som inte tidigare behandlats med antireumatika. Behandlingssekvenser med upp till 6 läkemedel.</p> <p>Analysen baseras på data från BeST-prövningen [15] vid 2 års uppföljning.</p> <p>Tidshorisonten är 2 år.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt, Nederländerna.</p> | <p>utgifter, hemhjälp och informell vård samt tidsåtgång för besök och frånvaro från betalt och obetalt arbete under 2 år.</p> <p>Grundanalysen värderar sjukfrånvaro enligt friktionskostnadsmetoden, men värdering enligt humankapitalmetoden redovisas även.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2008.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Engelska och holländska värderingssystem för EQ-5D används.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader (samhälle, humankapitalmetoden): Biologiskt läkemedel + metotrexat 12 545 EUR Metotrexat 25 256 EUR</p> <p>QALYs (engelska värderingssystemet): Biologiskt läkemedel + metotrexat 1,41 Metotrexat 1,29</p> <p>ICER (hälso- och sjukvård): 113 633 EUR per QALY</p> <p>ICER (samhälle, humankapitalmetoden): Biologiskt läkemedel + metotrexat dominerar metotrexat i monoterapi.</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys (hälso- och sjukvårdskostnader) visar att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat har störst sannolikhet att vara kostnads-</p> | <p>Priset på infliximab är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> <p>Uppgiften på produktionsbortfall värderat med humankapitalmetoden kan vara missvisande, se diskussion i [18,19].</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|
| | | | | effektivt vid en betalningsvilja över 180 000 EUR. | |
| Kobelt 2011 [4] Sverige | <p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (etanercept) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med tidig aktiv reumatoid artrit. Patientdata tagen från prövningen COMET [20]. Patienter med biologiskt läkemedel som uppnådde DAS28 <2,6 fick reducerad dos av läkemedlet från år 1. Behandlingssekvenser enligt svenskt register, SSATG.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserad på utfall från RCT:er COMET [20] efter 2 år. Modellen skattar långsiktig påverkan på ledsador och sjukdomsaktivitet (DA28).</p> <p>Tidshorisonten är 10 år.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p> | <p>Hälso- och sjukvårds-kostnader, patient-kostnader och sjukfrån-varo skattade baserade på HAQ-värden enligt svensk enkätstudie.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2008.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden, ålder och kön enligt svensk enkätstudie.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 170 800 EUR Metotrexat 155 300 EUR</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 5,30 Metotrexat 4,15</p> <p>ICER: 13 518 EUR per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att ICER ökar till 34 105 EUR om endast hälso- och sjukvårds-kostnader inkluderas. Probabilistisk känslighetsanalys visar 100 % sannolikhet att ICER understiger 20 000 EUR.</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Läkemedelspris i studien rapporteras inte.</p> |
| Stephens 2015 [5] | Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab) i kombination med metotrexat | Läkemedelskostnader enligt prövningen PREMIER. Långsiktiga | QALYs. | Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 146 164 GBP | Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden. |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|--|---|---|---|--|--|
| Storbritannien | <p>jämfört med metotrexat i monoterapi hos patienter med tidig aggressiv reumatoid som inte tidigare behandlats med metotrexat. Patientdata hämtad från prövningen PREMIER [8]. Behandlingssekvenser med 3 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserad på behandlingssvar (ACR50) från RCT:n PREMIER [8]. Modellen skattar långsiktig påverkan på ledsador och sjukdomsaktivitet.</p> <p>Tidshorisonten är 30 år.</p> <p>Perspektivet är NICE:s hälso- och sjukvård (produktionsbortfall i känslighetsanalys).</p> | <p>kostnader för sjukhusvård och läkarbesök samt produktionsbortfall skattades baserade på HAQ-värden, från PREMIER.</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP år 2012.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p> | <p>Livskvalitet skattad baserad på HAQ-värden, från PREMIER.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p> | <p>Metotrexat 47 607 GBP</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 6,83 Metotrexat 3,79</p> <p>ICER: 32 425 GBP per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att om den långsiktiga påverkan på leder exkluderades ökar ICER till 78 809 GBP medan ICER minskar till 27 238 GBP om produktionsbortfall inkluderas. Probabilistisk känslighetsanalys visar 100 % sannolikhet att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat är kostnadseffektivt om betalningsviljan överstiger 45 000 GBP, men 0 % sannolikhet om betalningsviljan är lägre än cirka 23 000 GBP.</p> | <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> |
| Stevenson 2016 [6] Errata i [21] | Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab, ctrolizumab pegeol, golimumab, tocilizumab) | Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. | QALYs. Långsiktig livskvalitet skattas baserat på | Kostnad per QALY: 58 290 GBP | Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden. |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|--|--|--|---|
| Storbritannien | <p>och abatacept) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med svår reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat eller annan konventionell syntetisk antireumatika. Behandlingssekvenser med upp till 5 läkemedel.</p> <p>Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation), baserad på EULAR-behandlingssvar (god, måttlig eller inget) vid 6 månader, från metaanalys. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är NICE:s hälso- och sjukvård.</p> | <p>Långsiktiga kostnader för sjukhusvård skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP, men oklart vilket år.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p> | <p>HAQ-värden och skattad smärta.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p> | <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat i monoterapi har högst sannolikhet att vara kostnads-effektivt upp till en betalningsvilja på 60 000 GBP.</p> | <p>Skattningarna baseras på effekter av etanercept, eftersom effekten av de olika biologiska läkemedlen antas vara likvärdig.</p> <p>Många datauppgifter är sekretessmarkerade och rapporteras inte.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> |

med TNF-hämmarna. Endast beslutet om Orenzia baserades på en jämförelse med metotrexat. Dessutom rekommenderas att flera av läkemedlen i Tabell 5 endast förskrivs för svår reumatoid artrit, så patientgruppen och jämförelsealternativen för TLV:s beslut överensstämmer inte med detta underlagsfrågeställning (PICO).

Tabell 3: Subventionerade biologiska läkemedel i kombination med metotrexat för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare behandling med metotrexat enligt TLV.

| Aktiv substans | Namn | Datum för senaste beslut | Begränsning eller kommentar |
|-------------------|---|--|---|
| Etanercept | Benepali Enbrel Erelzi | Mars 2016 Dec 2011 Sept 2017 | |
| Adalimumab | AMGEVITA Hulio Humira Hyrimoz Imraldi | Nov 2018 Nov 2018 Dec 2011, nov 2018 Nov 2018 Nov 2018 | |
| Certolizumabpegol | Cimzia | Dec 2011 | Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras Cimzia endast för patienter där etanercept inte är lämpligt |
| Infliximab | Flixabi Inflectra Remicade Remsima | Dec 2018 Dec 2015 Dec 2015 - | Inflectra och Remicade subventioneras inte vid nyinsättning, hos vuxna bionäva patienter (som inte tidigare behandlats med en TNF- α -hämmare) |
| Golimumab | Simponi | Dec 2015, mars 2016, sept 2017 | |
| Abatacept | Orenzia | Sept 2007, dec 2012, juni 2015 | För högaktiv och progressiv reumatoid artrit |
| Tocilizumab | RoActemra | Nov 2009 | För svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit |

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-13 och 2019-09-03, FASS tillgänglig 2019-09-03

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av sex studier [1-6], som jämför biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat med metotrexat i monoterapi. Tre av studierna är finansierade av läkemedelsföretag [1,4,5] medan en är en rapport framtagen för den engelska beslutsfattarorganisationen NICE [6]. En studie baserar resultaten direkt på en klinisk prövning, den tvååriga BeST-studien [3], medan de övriga är modellbaserade ekonomiska utvärderingar. En av de modellbaserade studierna hämtar dock sin data enbart från den kliniska prövningen PREMIER [5]. Två av studierna är genomförda i USA [1,2], två i Storbritannien [5,6] och en vardera från Nederländerna [3] och Sverige [4]. Gemensamt för studierna är att patienterna som resultaten baseras på hade tidig, aktiv sjukdom, i de flesta fall med prognostiska faktorer som tyder på en hög risk för framtida allvarligare ledsador. Samtliga studiepopulationer utgjordes av patienter som inte fått tidigare behandling med metotrexat. Den svenska studien [4] är den enda med patienter som fått reducerad dos av biologiskt läkemedel (etanercept) om de uppnått låg sjukdomsaktivitet, baserat på resultat från den kliniska prövningen COMET.

I de flesta studierna är biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat dyrare men ger även mer hälsoeffekter än metotrexat i monoterapi, förutom i en [2]. I den studien ger metotrexat något fler QALYs och dominerar därför biologiskt läkemedel, det vill säga ger fler hälsoeffekter och till en lägre kostnad. Resultatet är detsamma även i ett samhällsekonomiskt perspektiv, då produktionsbortfall inkluderas i kostnaderna. Studien baserades på effektdata från olika kliniska prövningar, varav en jämförde TNF-hämmaren etanercept i monoterapi med metotrexat i monoterapi. Detta kan vara en förklaring till det avvikande resultatet. Övriga studier rapporterar att biologiska läkemedel innebär högre kostnader men även högre antal QALYs än metotrexat.

Ingen av studierna rapporterade en låg kostnad per hälsoeffekt¹. En studie redovisade en mycket hög kostnad per hälsoeffekt, på 1,38 miljoner svenska kronor per QALY², vilket kan bero på den korta uppföljningstiden på två år. För en patientgrupp med tidig reumatoid artrit kan betydande negativa hälsoeffekter förväntas uppstå på lång sikt, på grund av långvarig inflammation som ökar ledskadorna och relaterad påverkan på patienternas funktion.

Tre av studierna rapporterar en måttlig kostnad per hälsoeffekt, med den lägsta inkrementella kostnadseffektivitetskvoten på 164 000 kronor per QALY i den svenska studien [4]. Studiens antagande att patienter som uppnår låg sjukdomsaktivitet får en reducerad dos av det biologiska läkemedlet påverkar emellertid kostnaden per QALY; en minskad andel patienter med dosreduktion ger en kostnad per QALY på 235 000 kronor. Studien har ett samhällsekonomiskt perspektiv, så om endast hälso- och sjukvårdens kostnader inkluderas ökar kostnaden per QALY till 413 000 svenska kronor. Två studier rapporterar resultat strax under 500 000 kronor per QALY [1,5] för analyser som jämför TNF-hämmaren adalimumab i kombination med metotrexat med metotrexat i monoterapi. Den engelska studien [5] inkluderar långsiktiga skador på lederna förutom sjukdomsaktivitet i modellskattningarna, vilket har stor påverkan på kostnaden per QALY. Om endast sjukdomsaktivitet modelleras, ökar kostnaden per QALY till 1,1 miljoner svenska kronor. Om produktionsbortfall inkluderas i analysen, så att studien rapporterar ett samhällsekonomiskt perspektiv, sjunker kostnaden per QALY till 380 000 kronor. Denna studie har valts ut för en mer detaljerad genomgång nedan, för att försöka anpassa dess resultat till svenska aktuella förhållanden.

Slutligen rapporterar en studie en hög kostnad per hälsoeffekt på 817 000 svenska kronor per QALY [6]³. Studien, som publicerats av NICE, har en snävare patientgrupp än övriga studier, endast patienter med svår reumatoid

¹ Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

² Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-08-28 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

³ Prisåret anges inte tydligt i studien, men kan antas vara år 2012. Om prisåret är senare än år 2012 minskar kostnaden i svenska kronor något.

artrit. Analysen utgår ifrån att alla biologiska läkemedel (TNF-hämmarna adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumabpegol och golimumab samt tocilizumab och abatacept) har en likvärdig effekt, och genomförs därför med datauppgifter för etanercept.

Tabell 4: Läkemedelspriser för 6 månaders behandling i Stephens 2015 [5] och Stevenson 2016 [6] i svenska koronor år 2018 samt skattade svenska prisintervall.

| | Pris i Stephens {Stephens, 2015 #22} | Pris i Stevenson {Stevenson, 2016 #10} | Svenska prisintervall (se Bilaga 1) |
|--------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Metotrexat (tablettform) | 161 | 291 | 200–300§ |
| Adalimumab + metotrexat | 79 000 | - | 10 000–15 000* |
| Etanercept | - | 65 200 | 10 000–15 000 |

*Prisintervallet är exklusive metotrexat.

§ Priset på metotrexat baseras på en måldos på 20 mg/vecka, med ett pris enligt FASS (hämtat 2019-08-18) för Methotrexate Orion på 97 kr för 100 tabletter à 2,5 mg.

Resultaten i de ekonomiska utvärderingarna beror i hög grad på läkemedelskostnaderna. I Tabell 4 finns läkemedelspriserna i de två studier som bedömts ha hög överförbarhet till svenska aktuella förhållanden (och som rapporterar priser) och de skattade svenska aktuella prisintervallen, se även Bilaga 1 för fullständiga uppgifter. Priset på metotrexat är likartat i studierna och i Sverige idag, men priserna på de biologiska läkemedlen är fem gånger högre i studierna. Kostnadseffektiviteten beror dock inte bara på skillnader i läkemedelspriser. Läkemedelskostnaderna kan uppvägas av besparingar i andra hälso- och sjukvårdskostnader för det läkemedel som har bäst effekt. Dessa besparingar var emellertid tämligen små i Stephens [5], se Tabell 5, så priserna på jämförelsealternativen biologiskt läkemedel och metotrexat har en avgörande betydelse för kostnaden per QALY. Ett kraftigt reducerat pris på det biologiska läkemedlet jämfört med studiens pris kan innebära att kostnaden per QALY sjunker till en låg kostnad per hälsoeffekt, särskilt om man även inkluderar minskat produktionsbortfall för ett samhällsekonomiskt perspektiv på analysen.

Tabell 5: Totala kostnader för biologiskt läkemedel och metotrexat under 30 år från Stephens [5], i svenska kronor år 2018.

| | Metotrexat | Adalimumab + metotrexat | Skillnad |
|------------------|------------|-------------------------|-----------|
| Läkemedel | 36 298 | 1 525 446 | 1 489 148 |
| Sjukhusvård | 609 407 | 503 276 | -106 131 |
| Primärvård | 21 745 | 20 497 | -1 248 |
| Totala kostnader | 667 450 | 2 049 219 | 1 381 769 |

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget för biologiskt läkemedel tillsammans med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit som inte behandlats med metotrexat tidigare består av

sex publicerade studier [1-6]. Studierna har något skilda patientgrupper, vilket delvis kan förklara de skillnader i resultat som de redovisar. En studie med vissa metodsvagheter rapporterar att metotrexat i monoterapi innebär lägre kostnader och fler QALYs än biologiskt läkemedel med metotrexat [2]. Övriga studier redovisar högre kostnader men även fler QALYs för biologiskt läkemedel. Kostnaden per hälsoeffekt i studierna varierar mellan måttlig, hög och mycket hög. Det är därför hög osäkerhet i bedömningen av kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat.

Priserna på TNF-hämmare har sänkts i Sverige under senare år, vilket gör att tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiska läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt. Prisförändringarna sinsemellan de olika biologiska läkemedlen påverkar däremot främst val mellan de biologiska läkemedlen. Den studie som valts ut för en mer detaljerad genomgång för att öka tillämpbarheten till aktuella svenska förhållanden [5] rapporterar en måttlig kostnad per hälsoeffekt på strax under 500 000 kronor per QALY. Om priset på det biologiska läkemedlet (TNF-hämmaren adalimumab) är avsevärt mycket lägre i Sverige idag än i studien och ett samhällsekonomiskt perspektiv används i analysen, kan kostnaden per hälsoeffekt i jämförelse med metotrexat minska till under 100 000 svenska kronor, det vill säga en låg kostnad per hälsoeffekt.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat sju biologiska läkemedel (i vissa fall med begränsningar) i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling tillsammans med metotrexat av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De sju läkemedlen är etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumabpegol, golimumab, tocilizumab och abatacept. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat varierar mellan studier. Alla studier, utom en som har metodologiska svagheter, rapporterar att biologiskt läkemedel med metotrexat ger fler hälsoeffekter till en högre kostnad än metotrexat i monoterapi. Kostnaden per hälsoeffekt varierar mellan måttlig, hög och mycket hög. Om svenska aktuella skattade prisförhållanden hade tillämpats i en av studierna hade kostnaden per hälsoeffekt i studien kunnat minska från måttlig till

låg. Underlaget består av sex studier (av TNF-hämmare) och osäkerheten i resultatet är hög.

- För det biologiska läkemedlet abatacept saknas hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Davies A, Cifaldi M, Segurado O, Weisman M. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis (Structured abstract). *J Rheumatol* 2009;36:16-26.
2. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009;151:612-21.
3. Hout WB, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF, Vries-Bouwstra JK, Hazes JM, Kerstens PJ, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis (Provisional abstract). *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)* 2009;61:291-299.
4. Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffener B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment (Structured abstract). *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:193-200.
5. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open* 2015;5:e006560.
6. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-610.
7. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). TNF-hämmare kvar i högkostnadsskyddet. Tillgänglig 2019-08-27 på <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac32609/1510316394021/sammanfattning-omprovning-tnf-hammare-111219.pdf>
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
9. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.

10. Smolen JS, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
11. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:864-72.
12. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:27-35.
13. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiffman MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586-93.
14. St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432-43.
15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
16. Boers M. Cost-effectiveness of biologics in early rheumatoid arthritis: Response. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:334.
17. Finckh A, Bansback N, Liang MH. Cost-effectiveness of biologics in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010;152:333-4; author reply 334.
18. Boers M. The cost-utility analysis of the BeSt trial: is a camel in fact a horse with abnormalities in the distribution of dorsal fat? Comment on the article by van den Hout et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1616-7; author reply 1617-8.
19. Van den Hout WB. Author reply. *Arthritis Rheum* 2009;61:1617-8.
20. Emery P, Breedveld F, Heijde Dvd, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: A two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:674-682.
21. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Corrigendum: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-

modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20:611-614.

22. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). Beslut om Humira. Tillgänglig 2019-08-27 på https://tlv.se/download/18.4705150a16733f9541f9e6a4/1543216697099/bes181123_humira.pdf

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous | 17346 |

| densit*" or osteopor*" or osteopenia*" or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | | |
|---|-------------|---|
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6 348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7 711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/8 56 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1 216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9 365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthriti NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthriti'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or | 123313 |

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| | osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ⁴ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

⁴Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 36. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 37. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 38. 1 OR 2 | 151049 |
| 39. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 40. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 41. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 42. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR | 52471 |

| | | |
|--|--|--------|
| | degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | |
| 43. | 6 or 7 | 78953 |
| 44. | ((osteothr*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 45. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 46. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 47. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 48. | 11 or 12 | 6277 |
| 49. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 50. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 51. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthrit"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 52. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 53. | 16 OR 17 | 16986 |
| 54. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 55. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 56. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 57. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or | 79912 |

| | | |
|-------------------------|---|-------------|
| | "osseous densit*"[Other Term] or osteopor* [Title] or osteopor* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | |
| 58. | 21 or 22 | 149608 |
| 59. | ((bone densit* [Title/Abstract] or bone mineral densit* [Title/Abstract] or bone loss* [Title/Abstract] or decalcification [Title/Abstract] or fall [Title/Abstract] or falls [Title/Abstract] or falling [Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 60. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 61. | ((("Economics" [Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis" [Mesh] OR "Economics, Dental" [Mesh] OR "Economics, Hospital" [Mesh] OR "Economics, Medical" [Mesh] OR "Economics, Nursing" [Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical" [Mesh] OR economic* [Title/Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR costs [Title/Abstract] OR costly [Title/Abstract] OR costing [Title/Abstract] OR price [Title/Abstract] OR prices [Title/Abstract] OR pricing [Title/Abstract] OR pharmaco-economic* [Title/Abstract] OR "value for money" [Title/Abstract] OR budget* [Title/Abstract] OR (expenditure* [Title/Abstract] NOT energy [Title/Abstract])) NOT (energy cost [Title/Abstract] OR oxygen cost [Title/Abstract] OR metabolic cost [Title/Abstract] OR energy expenditure [Title/Abstract] OR oxygen expenditure [Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 62. | 5 and 26 | 3761 |
| 63. | 10 and 26 | 2504 |
| 64. | 15 AND 26 | 282 |
| 65. | 20 and 26 | 392 |
| 66. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 67. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 68. | 2008 - 2018 | |
| 69. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat [Title/Abstract] OR rats [Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep [Title/Abstract] OR ovine [Title/Abstract] OR monkey [Title/Abstract] OR monkeys [Title/Abstract])) | 5599765 |

| Combined sets | | |
|----------------------|-----------------------------------|-------------|
| 70. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 71. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 72. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 73. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 74. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 75. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|--------------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 76. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 77. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 78. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Faktiska kostnader beror förutom listpris på rabatter och avtal. Dessa är endast delvis offentliga, och föränderliga över tid.

Projektledningen har beslutat att följande uppskattningar skall användas vid hälsoekonomiska bedömningar:

| Läkemedelklass | Kostnad per 6 månader, kr |
|---|---------------------------|
| TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet* | 10 000 – 15 000 |
| TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet** | 60 000 - 70 000 |
| Övriga biologiska läkemedel*** | 50 000 - 70 000 |
| JAK-hämmare | 35 000 – 50 000 |

*adalimumab, etanercept och infliximab

**certolizumab och golimumab

***abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

Rad: R3:5

Tillstånd: Reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)

Jämförelsealternativ: A) behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi B) behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD C) behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab) i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat nio biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen i kombination med metotrexat som är indicerade för behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet som fått otillräcklig effekt av metotrexat. De nio läkemedlen är TNF-hämmarna etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab och golimumab, samt de biologiska läkemedlen abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat varierar mellan måttlig och hög kostnad per hälsoeffekt i studier. Om svenska aktuella skattade prisintervall hade tillämpats i studierna hade kostnaden per QALY blivit lägre. En anpassning till svenska prisförhållanden kan därför medföra att alla studier får resultatet en måttlig kostnad per hälsoeffekt. Underlaget består av fem studier (av TNF-hämmare, abatacept och tocilizumab) och osäkerheten i resultatet är medelhög.
- Kostnadseffektiviteten varierar för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av

metotrexat, eftersom biologiskt läkemedel jämförs med olika kombinationer av DMARD och i olika patientpopulationer. Jämförelse med trippelterapi har visat ge en mycket hög kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel, medan jämförelse med leflunomid tillsammans med metotrexat rapporteras ge en måttlig kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av två studier och osäkerheten i resultatet är hög.

- För de biologiska läkemedlen anakinra och sarilumab samt för jämförelsealternativet biologiskt läkemedel i monoterapi saknas hälsoekonomiskt underlag.

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 19). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde 10 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-10]. Studierna kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och 7 av dem bedömdes vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de 7 studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|--|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit | 2 437 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå | 150 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 10 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 7 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

För patienter med medelhög till hög reumatoid artrit som inte fått tillräcklig effekt metotrexat finns nio biologiska läkemedel som kan ges tillsammans med metotrexat i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3. Vid en omprövning år 2011 beslutade TLV att alla TNF-hämmare skulle kvarstå i läkemedelsförmånen. Läkemedlen bedömdes ha likvärdig effekt, så TLV anger att det är mest kostnadseffektivt att behandla med den TNF-hämmare som har lägst behandlingkostnad [11]. Senare beslut (se Tabell 3) har baserats enbart på prisjämförelser (Benepali jämfört med Enbrel; Erelzi jämfört med Benepali; AMGEVITA, Hulio, Hyrimoz och Imraldi jämfört med Humira; Flixabi jämfört med Remsima). Vid en omprövning år 2015 av de TNF-hämmare som ges som infusion (Remicade, Inflectra och Remsima) jämfördes endast priserna på läkemedlen mot det billigaste läkemedlet Remsima. Eftersom prisskillnaden var för stor jämfört med Remsima beslutade TLV att införa begränsningar i subventionerna för läkemedlet Inflectra och Remicade.

Tabell 3: Subventionerade biologiska läkemedel i kombination med metotrexat för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat enligt TLV.

| Aktiv substans | Namn | Datum för senaste beslut | Begränsning eller kommentar |
|-------------------|---|--|--|
| Etanercept | Benepali Enbrel Erelzi | Mars 2016 Dec 2011 Sept 2017 | |
| Adalimumab | AMGEVITA Hulio Humira Hyrimoz Imraldi | Nov 2018 Nov 2018 Dec 2011, nov 2018 Nov 2018 Nov 2018 | |
| Certolizumabpegol | Cimzia | Dec 2011 | Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras Cimzia endast för patienter där etanercept inte är lämpligt. |
| Infliximab | Flixabi Inflectra Remicade Remsima | Dec 2018 Dec 2015 Dec 2015 - | Inflectra och Remicade subventioneras inte vid nyinsättning, hos vuxna bionäva patienter (som inte tidigare behandlats med en TNF- α -hämmare). |
| Golimumab | Simponi | Dec 2015, mars 2016, sept 2017 | Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras Simponi endast för patienter där etanercept inte är lämpligt* |
| Abatacept | Orencia | Sept 2007, dec 2012, juni 2015 | |
| Anakinra | Kineret | - | |
| Sarilumab | Kevzara | Nov 2017 | Subventioneras endast för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta ej är lämpligt. |
| Tocilizumab | RoActemra | Nov 2009 | |

* Denna begränsning tycks ha tagits bort i TLV:s beslut 2016-03-18, men finns angiven i beslutsdatabasen.

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-13, 2019-09-03 och 2019-09-11, FASS tillgänglig 2019-09-03 och 2019-09-11

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|---|--|---|---|--|--|
| A) Behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi | | | | | |
| Kvamme 2015 [5] Norge | Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med konventionell DMARD i monoterapi för patienter med aktiv reumatoid artrit och otillräcklig effekt av konventionell behandling, vanligen metotrexat. | Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) för infliximab), hälso- och sjukvårdskostnader, produktionsbortfall och patienters reskostnader skattas baserat på SF-6D-värden, från de norska registren. | QALYs. Långsiktig livskvalitet skattas baserat på SF-6D-värden, från de norska registren. Diskontering 4 %. | Kostnader (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat 124 941 EUR DMARD 65 593 EUR Kostnader (samhälle): Biologiskt läkemedel + metotrexat 476 653 EUR DMARD 438 012 EUR QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 4,79 DMARD 3,82 ICER: Hälso- och sjukvård 61 285 EUR per QALY Samhälle 39 841 EUR per QALY Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel har 100 % sannolikhet att vara | Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Antagen långsiktig årlig försämring i SF-6D-värden: Biologiskt läkemedel oklart DMARD 0,0. Läkemedelspriser rapporteras inte. |
| | Modellen är en Markov modell med tremånaders-cykler, baserad på SF-6D värden från norska register (NOR-DMARD och ORAR). Modellen skattar långsiktig påverkan på hälso-relaterad livskvalitet, mätt med SF-6D. Tidshorisonten är 10 år. Perspektivet är samhällsekonomiskt. | Kostnaderna presenteras i EUR år 2012. Diskontering 4 %. | | | |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|---|--|--|---|
| | | | | kostnadseffektivt jämfört med DMARD vid en betalningsvilja på 67 300 EUR. | |
| Lekander 2013 [3] Sverige | <p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med konventionell DMARD i monoterapi för patienter med aktiv reumatoid artrit och otillräcklig effekt av konventionell behandling, vanligen metotrexat.</p> <p>Modellen är en Markov modell med ettårs-cykler, baserad på HAQ-värden efter 1 års behandling med biologiskt läkemedel från Svensk Reumatologisk Kvalitetsregister (SRQ). Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden) och sjukdomsaktivitet (DAS28-värden).</p> <p>Tidshorisonten är 20 år.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering för infliximab) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader, patienters kostnader och produktionsbortfall för sjukfrånvaro och förtidspension skattas baserat på HAQ-värden enligt svensk studie.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2011.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden och sjukdomsaktivitet enligt svensk enkätstudie.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 249 837 EUR DMARD 200 421 EUR</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 6,694 DMARD 5,78</p> <p>ICER: 54 066 EUR per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att om den antagna långsiktiga försämringen i HAQ-värden för DMARD ökar till 0,065 halveras nästan kostnaden per QALY för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med DMARD. Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel har 100 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt jämfört med DMARD vid en betalningsvilja på 65 000 EUR.</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Antagen långsiktig årlig försämring i HAQ-värden: Biologiskt läkemedel 0,0005 DMARD 0,03</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är lägre i Sverige idag än i studien.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|--|--|--|---|
| Soini 2012 [7] Finland | <p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (TNF-hämmarna adalimumab och etanercept samt tocilizumab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med aktiv medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av en eller flera DMARD. Patientdata hämtad från 3 prövningar av tocilizumab (OPTION, TOWARD och LITHE [12-14]. Behandlingssekvenser med upp till 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation) baserad på behandlingssvar (ACR20) vid 6 månader från en nätverksmetaanalys av tocilizumab-prövningar [15]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering för infliximab och tocilizumab samt uppföljning) och patienters reskostnader. Långsiktiga kostnader för sjukhusvård skattat baserat på HAQ-värden samt produktionsbortfall enligt svensk studie.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2010.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden från tocilizumab-prövningar.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader (samhälle): Adalimumab + metotrexat 192 373 EUR Etanercept + metotrexat 190 184 EUR Tocilizumab + metotrexat 183 633 EUR Metotrexat 111 927 EUR</p> <p>QALYs: Adalimumab + metotrexat 9,515 Etanercept + metotrexat 9,515 Tocilizumab + metotrexat 10,029 Metotrexat 5,833</p> <p>ICER mot metotrexat: Tocilizumab + metotrexat 17 091 EUR Adalimumab + metotrexat och etanercept + metotrexat är dominerade av tocilizumab + metotrexat (ger högre kostnad och färre QALYs).</p> <p>Känslighetsanalys visar att den antagna långsiktiga förbättringen i HAQ-värden för tocilizumab har stor påverkan på resultatet; ingen förändring (0,0) ökar ICER för</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Antagen långsiktig årlig försämring i HAQ-värden: Biologiskt läkemedel 0 Tocilizumab -0,01622 Metotrexat 0,03</p> <p>Skillnaden i pris mellan TNF-hämmarna och tocilizumab är annorlunda i Sverige idag än i studien.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|---|---|--|--|---|--|
| | | | | tocilizumab + metotrexat mot metotrexat i monoterapi till 20 500 EUR. Alla alternativa livskvalitetsvikter ökar ICER, upp till 24 818 EUR. Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat i monoterapi har högst sannolikhet att vara kostnadseffektivt vid en betalningsvilja upp till 17 726 EUR. | |
| Stevenson 2016 [9] [16] Errata i [17] Storbritannien | Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab, ctrolizumab pegol, golimumab, tocilizumab och abatacept) i kombination med metotrexat jämfört med varandra och med metotrexat i monoterapi för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av intensiv behandling med konventionell syntetisk DMARD (inklusive metotrexat). Patientdata hämtas från British Society for Rheumatology Biologics Registry. Behandlingssekvenser med upp till 5 läkemedel. Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation), | Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga kostnader för sjukhusvård skattas baserat på HAQ-värden. Kostnaderna presenteras i GBP, men oklart vilket år. Diskontering 3,5 %. | QALYs. Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden och skattad smärta. Diskontering 3,5 %. | Endast inkrementella resultat i intervall kan presenteras av sekretesskäl. Inkrementell kostnad: 60 000–100 000 GBP Inkrementell QALYs: 1,5–2,0 ICER: 48 800–52 300 GBP per QALY Median: 51 100 GBP per QALY Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat i monoterapi har 100 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt jämfört med biologiskt läkemedel upp till en betalningsvilja på 40 000 GBP. | Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden. Skillnaden i kostnader och QALYs mellan de olika biologiska läkemedlen är så små och osäkra att studien avråder från jämförelser mellan de olika biologiska läkemedlen. Många datauppgifter är sekretessmarkerade och rapporteras inte. Priserna på de flesta biologiska läkemedlen är |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|--|--|--|---|
| | <p>baserad på behandlingssvar (EULAR) (god, måttlig eller inget) vid 6 månader, från nätverksmetaanalys. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).</p> <p>Tidshorizonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är NICE, hälso- och sjukvård.</p> | | | | <p>betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> <p>Studien rapporterar även resultat för patienter med svår reumatoid artrit.</p> |
| Vera-Llonch 2008 [8] USA | <p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (abatacept) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med reumatoid artrit, otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Patienten är kvinna i åldern 55–64 år, med HAQ-värden från prövningen AIM [18].</p> <p>Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation), baserad på HAQ-värden vid 6 månader från prövningen AIM</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning). Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2006.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Diskontering 3 %.</p> | <p>Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 147 853 USD Metotrexat 80 096 USD</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 5,5 Metotrexat 3,9</p> <p>ICER: 43 041 USD per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att om den långsiktiga försämringen i HAQ-värden antas vara likvärdig</p> | <p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Antagen långsiktig årlig försämring i HAQ-värden: Abatacept 0,015 Metotrexat 0,065</p> <p>Skillnader i pris mellan läkemedlen är högre, och priserna är lägre, i Sverige idag än i studien.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|-----------|------------|---|-------------|
| | [18]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden). Tidshorisonten är livslång. Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare). | | | för läkemedlen ökar ICER till 52 474 USD. Probabilistisk känslighetsanalys visar att abatacept i kombination med metotrexat har 99 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt mot metotrexat i monoterapi vid en betalningsvilja på 50 000 USD. | |

B) Behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD

| | | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|---|---|
| Eriksson 2015 [1] Sverige | Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (infiximab) i kombination med metotrexat jämfört med trippelterapi (metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin) för patienter med tidig reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat. Effekter och patientdata hämtas från Swefotprövningen [19] med uppföljningstid 21 månader. Patientdata justerad för skillnader i ålder, kön och | Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), hälso- och sjukvårdskostnader samt produktionsbortfall på grund av sjukfrånvaro och förtidspensionering från Swefot. Kostnaderna presenteras i EUR år 2011. Ingen diskontering. | QALYs. Patientrapporterad livskvalitet från Swefot. Ingen diskontering. | Kostnader (hälso- och sjukvård): Infiximab + metotrexat 27 487 EUR Trippelterapi 10 364 EUR Kostnader (samhälle): Infiximab + metotrexat 61 291 EUR Trippelterapi 39 584 EUR QALYs: Infiximab + metotrexat 1,10 Trippelterapi 1,12 Justerad skillnad: 0,01 QALY högre för infiximab + metotrexat | Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden. Priset på biologiska läkemedlet (infiximab) är betydligt lägre i Sverige idag än i studien. Behandlingen gavs vid sjukhusbesök. |
|---------------------------------|--|---|---|---|---|

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|--|--|---|--|---|---|
| | <p>baslinjedata samt kostnader 60 dagar före randomisering.</p> <p>Tidshorisonten är 21 månader.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p> | | | <p>ICER: Hälsa- och sjukvård: 1 948 919 EUR per QALY Samhälle: 2 404 197 EUR per QALY</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med trippelterapi har 0 % sannolikhet att vara kostnads-effektivt vid en betalningsvilja på 50 000 EUR och 38 % sannolikhet vid en betalningsvilja på 1 miljon EUR.</p> | |
| <p>Park 2016 [10] Sydkorea</p> | <p>Kostnadseffektiviteten i biologiskt läkemedel (etanercept) i kombination med metotrexat jämfört med leflunomid i kombination med metotrexat för patienter med aktiv reumatoid artrit och ofill-räcklig effekt av metotrexat. Patientdata hämtad från [20]. Behandlingssekvenser med upp till 5 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler,</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar.</p> <p>Kostnaderna presenteras i koreansk valuta KRW år 2016.</p> <p>Diskontering 5 %</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattad baserad på HAQ-värden.</p> <p>Diskontering 5 %.</p> | <p>Kostnader: Etanercept + metotrexat 82,9 miljoner KRW Leflunomid + metotrexat 71,1 miljoner KRW</p> <p>QALYs: Etanercept + metotrexat 4,89 Leflunomid + metotrexat 3,66</p> <p>ICER: 9,6 miljoner KRW per QALY</p> | <p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt högre i Sverige idag än i studien.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|-----------|------------|--|-------------|
| | <p>baserat på behandlingssvar (EULAR) vid 6 månader enligt en nätverksmetaanalys av 3 RCT:er [20-22]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är hälso- och sjukvård i Korea, inklusive patientavgifter.</p> | | | <p>Alla känslighetsanalyser med alternativa livskvalitetsvikter ger högre ICER, upp till 12,7 miljoner KRW, och alla alternativa antaganden för utsättning av biologisk behandling gav högre ICER, upp till 12,1 miljoner KRW. Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel har 98 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt jämfört med leflunomid vid en betalningsvilja på 20 miljoner KRW.</p> | |

I oktober 2017 beslutade TLV om en pristolerans på drygt 92 000 kronor per år i genomsnittlig läkemedelskostnad för subkutana TNF-hämmare för att bevilja generell subvention för behandling av patienter med reumatoid artrit [23]. Även TLV:s beslut om IL6-hämmaren RoActemra baserades på en prisjämförelse med TNF-hämmarna, medan beslutet om IL-6-hämmaren Kevzara baserades på en prisjämförelse med RoActemra. Endast beslutet om Orenzia baserades på en jämförelse med metotrexat, så jämförelsealternativen för TLV:s beslut överensstämmer inte med detta underlags frågeställning (PICO).

Det hälsoekonomiska underlaget består av sju studier, varav fem behandlar metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel i jämförelse med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi [3,5,7,8,9] medan två studier har jämförelsealternativet metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD [1,10]. Eftersom kostnadseffektiviteten tycks variera mellan jämförelsealternativen behandlas studierna i varsitt avsnitt.

Jämförelsen med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi

Alla fem studierna är modellbaserade och belyser förhållanden i Sverige [3], Norge [5], Finland [7], Storbritannien [9] och USA [8]. Studiernas tids-horisont är livslånga, förutom en studie med tioårsskattningar [5] och en med tjugo år [3]. Två studier baserar skattningar av läkemedlens effekt på register-data [3,5], medan övriga studier använder data från kliniska prövningar, varav en genomför en egen metaanalys [9]. Tre av studierna finansieras av läkemedelsföretag [3,7,8].

Alla studierna rapporterar att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat ger högre kostnader men även fler hälsoeffekter än konventionella DMARD i monoterapi. Alla studier rapporterade en måttlig eller hög kostnad per hälsoeffekt¹.

Tre av studierna redovisar en måttlig kostnad per hälsoeffekt, där studien som inkluderar tocilizumab rapporterar lägst kostnad per hälsoeffekt, 200 000 kronor² per QALY jämfört med metotrexat i monoterapi [7]. TNF-hämmare (adalimumab och etanercept) var dominerade av tocilizumab, det vill säga gav högre kostnader och lägre hälsoeffekter, i den studien. Den norska registerbaserade studien [5], med TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, infliximab) redovisar en kostnad per QALY på runt 500 000 kronor i ett samhällsekonomiskt perspektiv, men 770 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, då endast kostnader för hälso- och sjukvården inkluderas. En studie över läkemedlet abatacept rapporterar kostnader per QALY på 470 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv [8].

Två av studierna rapporterar en hög kostnad per hälsoeffekt i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. I den engelska NICE-studien [9] avråder författarna från att rapportera resultat för de olika biologiska läkemedlen då de anser att

¹ Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

² Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPi-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig september 2019 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

Tabell 4: Läkemedelspriser för 6 månaders behandling i studierna i svenska kronor år 2018 samt skattade svenska prisintervall.

| | Pris i Lekander [3] | Pris i Soini [7] | Pris i Stevenson [9] | Pris i Vera-Llonch [8] | Svenska prisintervall (se Bilaga 1) |
|--------------------|---------------------|------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Metotrexat | | 395 | 291 | 6 500 | 200–300 § |
| Adalimumab | 100 900 | 80 600 | 64 200 | | 10 000–15 000 |
| Etanercept | 100 900 | 83 400 | 65 200 | | 10 000–15 000 |
| Infliximab | 50 000 | | 51 600 | | 10 000–15 000 |
| Certolizumab pegol | | | 65 100 | | 60 000–70 000 |
| Golimumab | | | 64 200 | | 60 000–70 000 |
| Tocilizumab | | 71 200 | 63 600 | | 50 000–70 000 |
| Abatacept | | | 110 200 | 182 000 | 50 000–70 000 |

§ Priset på metotrexat (tablettform) baseras på en måldos på 20 mg/vecka, med ett pris enligt FASS (hämtat 2019-08-18) för Methotrexate Orion på 97 kr för 100 tabletter à 2,5 mg.

skillnaderna i kostnader och QALYs är så osäkra att jämförelser kan bli missvisande. Kostnaden per hälsoeffekt uppgår till mellan 680 000 och 730 000 kronor³, med ett medianvärde för de sju läkemedlen på 720 000 kronor. Den svenska registerstudien [3] visar en kostnad per QALY för TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, infliximab) på 916 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kostnaden sjunker till 690 000 kronor i ett samhälls-ekonomiskt perspektiv, då även patienters kostnader och minskad arbetsförmåga inkluderats.

Studierna anger ofta att läkemedelskostnader är den största kostnadsposten, även om ingen av de fem studierna rapporterar detaljerade, uppdelade resultat. Läkemedelspriserna i studierna skiljer sig åt, se Tabell 4, och är mycket annorlunda än de skattade nuvarande svenska prisintervallen, se även Bilaga 1. I de tre studier som ansetts ha hög överförbarhet till svenska förhållanden är priserna på de tre TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och infliximab sju och tre gånger högre [3], fem gånger högre [7] och fyra gånger högre [9]. Detta innebär att kostnadsskillnaden och därmed även kostnaden per hälsoeffekt gentemot metotrexat i monoterapi skulle bli mycket lägre under nuvarande svenska förhållanden. Resultatet från Soini [7] att tocilizumab har lägre total kostnad än TNF-hämmarna (adalimumab och etanercept) är sannolikt missvisande i Sverige idag. Både Lekander [3] och Stevenson [9] rapporterar en hög kostnad per hälsoeffekt, vilket skulle kunna sjunka till en måttlig kostnad per hälsoeffekt om aktuella svenska prisintervall på de tre TNF-hämmarna (adalimumab, etanercept, infliximab) hade använts i analyserna.

Det finns dock andra faktorer i studierna som påverkar kostnaden per QALY, i synnerhet antaganden om den långsiktiga utvecklingen av sjukligheten hos patienter som får metotrexat i monoterapi. Om effekten av metotrexat antas vara låg, så att sjukligheten över tid förvärras avsevärt mer bland de som behandlats med metotrexat än bland de som fått biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat, minskar kostnaden per QALY för de biologiska läkemedlen.

³ Prisåret anges inte tydligt i studien, men kan antas vara år 2012. Om prisåret är senare än år 2012 minskar kostnaden i svenska kronor något.

Jämförelsen med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD

För jämförelsen mellan metotrexat tillsammans med biologiskt läkemedel och metotrexat tillsammans med andra konventionella syntetiska DMARD finns två studier; en svensk studie baserad på den kliniska prövningen Swefot som biologiskt läkemedel med så kallad trippelterapi⁴[1] och en koreansk modellstudie med jämförelsealternativet metotrexat i kombination med leflunomid [10].

Den svenska studien [1] rapporterar att biologiskt läkemedel (infiximab) tillsammans med metotrexat ger högre kostnader men endast marginellt bättre livskvalitet än trippelterapi under 21 månader, så kostnaden per hälsoeffekt blir mycket hög: 30 miljoner svenska kronor per QALY. Läkemedelskostnaden under prövningens 21 månader var 215 000 svenska kronor för det biologiska läkemedlet och 1 400 kronor för trippelterapi. Med aktuella svenska prisintervall skulle skillnaden i kostnader mellan alternativen minska. Då skillnaden i livskvalitet var mycket liten (0,01 QALY) är det dock tveksamt om biologiskt läkemedel kan anses kostnadseffektivt även om kostnaden minskar. Den andra studien redovisar en måttlig kostnad per hälsoeffekt på strax över 100 000 svenska kronor per QALY [10] för biologiskt läkemedel (etanercept) tillsammans med metotrexat jämfört med metotrexat tillsammans med leflunomid.

Ett skäl till att de två studierna redovisar olika resultat kan vara att jämförelsealternativen är olika. En annan orsak kan vara att Swefotstudien inkluderade patienter med aktiv sjukdom efter endast 3 månaders behandling med metotrexat, medan den koreanska modellstudien och flertalet kliniska prövningar och observationsstudier innefattar patienter med metotrexat-behandling som pågått under längre tid. En ökande effekt av metotrexat efter mer än 3 månader kan bidra till förbättrad livskvalitet i båda studiearmarna i Swefotstudien, och påverka jämförelsen. Slutligen studerades infiximab i den svenska studien, och etanercept i den koreanska.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget för biologiskt läkemedel tillsammans med metotrexat jämfört med metotrexat för en patientgrupp med medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat består av sju publicerade studier. Fem av studierna har jämförelsealternativet metotrexat i monoterapi [3,5,7-9]. Alla studier rapporterar att biologiskt läkemedel ger högre kostnader men även fler QALYs. Tre av studierna redovisar måttliga kostnader per hälsoeffekt, men om hänsyn tas till svenska aktuella prisintervall kan även de två andra studierna få resultat som närmar sig måttlig kostnad per hälsoeffekt. Det är därför medelhög osäkerhet i bedömningen av kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat.

Två studier jämförde biologiskt läkemedel med kombinationer av metotrexat och andra syntetiska konventionella DMARD [1,10] med resultat som varierade mellan måttlig och mycket hög kostnad per hälsoeffekt. De olika

⁴ I trippelterapi ingår läkemedlen metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin.

resultaten i de två studierna beror sannolikt på skillnader i patientgrupperna, och att jämförelsealternativen är olika. Det är hög osäkerhet i bedömningen av kostnaden per hälsoeffekt för metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med andra konventionella syntetiska DMARD i kombination med metotrexat.

Priserna på TNF-hämmare har sänkts i Sverige under senare år, vilket gör att tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför TNF-hämmare med metotrexat överskattar kostnaden per hälsoeffekt. Prisförändringarna sammellan de olika biologiska läkemedlen påverkar däremot främst val mellan de biologiska läkemedlen. Kostnadseffektiviteten av metotrexat, i monoterapi eller i kombination med andra syntetiska DMARD, påverkas även av antaganden om metotrexats påverkan på sjukligheten på lång sikt. Tidiga studier, som exempelvis den svenska Lekander 2010 [4], antog ofta att sjukdomens påverkan på individen över tid ökade avsevärt hos patienter som behandlats med metotrexat. Detta påverkar kostnadseffektiviteten av de biologiska läkemedlen, då deras effekter framstår som högre ju sämre effekt jämförelsealternativet har. Ett exempel på hur jämförelsealternativ kan påverka kostnaden per QALY finns i en svensk studie om infliximab [24].

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat nio biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen i kombination med metotrexat som är indicerade för behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet som fått otillräcklig effekt av metotrexat. De nio läkemedlen är TNF-hämmarna etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab och golimumab, samt de biologiska läkemedlen abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat varierar mellan måttlig och hög kostnad per hälsoeffekt i studier. Om svenska aktuella skattade prisintervall hade tillämpats i studierna hade kostnaden per QALY blivit lägre. En anpassning till svenska prisförhållanden kan därför medföra att alla studier får resultatet en måttlig kostnad per hälsoeffekt. Underlaget består av fem studier (av TNF-hämmare, abatacept och tocilizumab) och osäkerheten i resultatet är medelhög.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD för patienter med medelsvår till

svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat varierar, eftersom biologiskt läkemedel jämförs med olika kombinationer av DMARD och i olika patientpopulationer. Jämförelse med trippelterapi har visat ge en mycket hög kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel, medan jämförelse med leflunomid tillsammans med metotrexat rapporteras ge en måttlig kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av två studier och osäkerheten i resultatet är hög.

- För de biologiska läkemedlen anakinra och sarilumab samt för jämförelsealternativet biologiskt läkemedel i monoterapi saknas hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Ernestam S, et al. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1094-101.
2. Jansen JP, Incerti D, Mutebi A, Peneva D, MacEwan JP, Stolshek B, et al. Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators. *J Med Econ* 2017;20:703-714.
3. Lekander I, Borgstrom F, Lysholm J, Vollenhoven R, Lindblad S, Geborek P, et al. The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice (Provisional abstract). *Eur J Health Econ* 2013;14:863-873.
4. Lekander I, Borgstrom F, Svarvar P, Ljung T, Carli C, Vollenhoven R. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden (Structured abstract). *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:54-61.
5. Kvamme MK, Lie E, Uhlig T, Moger TA, Kvien TK, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Markov model study based on two longitudinal observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1226-35.
6. Nguyen C, Bounthavong M, Mendes M, Christopher M, Tran J, Kazerooni R, et al. Cost utility of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for rheumatoid arthritis: an application of Bayesian methods for evidence synthesis in a Markov model (Provisional abstract). *Pharmacoeconomics* 2012;30:575-593.
7. Soini E, Hallinen T, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi M. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis (Structured abstract). *J Med Econ* 2012;15:340-351.
8. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Structured abstract). *Rheumatology* 2008;47:535-541.

9. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-610.
10. Park SK, Park SH, Lee MY, Park JH, Jeong JH, Lee EK. Cost-effectiveness Analysis of Treatment Sequence Initiating With Etanercept Compared With Leflunomide in Rheumatoid Arthritis: Impact of Reduced Etanercept Cost With Patent Expiration in South Korea. *Clin Ther* 2016;38:2430-2446.e3.
11. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). TNF-hämmare kvar i högkostnadsskyddet. Tillgänglig 2019-08-27 på <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac32609/1510316394021/sammanfattning-omprovning-tnf-hammare-111219.pdf>
12. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97
13. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80
14. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate. Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-21
15. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:425-41.
16. Stevenson MD, Wailoo AJ, Tosh JC, Hernandez-Alava M, Gibson LA, Stevens JW, et al. The Cost-effectiveness of Sequences of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment in England for Patients with Rheumatoid Arthritis Who Can Tolerate Methotrexate. *J Rheumatol* 2017;44:973-980.
17. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Corrigendum: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:611-614.

18. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
19. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:459-66.
20. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, et al. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1984-1993.
21. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137: 726-733.
22. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340:253-259.
23. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). Beslut om Humira. Tillgänglig 2019-08-27 på https://tlv.se/download/18.4705150a16733f9541f9e6a4/1543216697099/bes181123_humira.pdf
24. Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, Ljung T, Vollenhoven R, Borgstrom F. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach (Provisional abstract). *Value in Health* 2013;16:251-258.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarth* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 17. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|---|
| | | DARE/293 Central/6 348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7 711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/8 56 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1 216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9 365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | |
| 17. ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR | 1207559 |

costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)

| Combined sets | | |
|----------------------|--|-------------|
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ⁵ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

⁵Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 36. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 37. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 38. 1 OR 2 | 151049 |
| 39. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 40. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 41. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 42. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 43. 6 or 7 | 78953 |
| 44. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 45. 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 46. "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |

| | | |
|--|---|--------|
| 47. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 48. | 11 or 12 | 6277 |
| 49. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 50. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 51. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 52. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 53. | 16 OR 17 | 16986 |
| 54. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 55. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 56. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 57. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79912 |
| 58. | 21 or 22 | 149608 |
| 59. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility | 32415 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | |
| 60. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 61. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 62. | 5 and 26 | 3761 |
| 63. | 10 and 26 | 2504 |
| 64. | 15 AND 26 | 282 |
| 65. | 20 and 26 | 392 |
| 66. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 67. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 68. | 2008 - 2018 | |
| 69. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 70. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 71. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 72. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 73. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|------|
| 74. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 75. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 76. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 77. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 78. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 79. <i>1 or 2 or 3</i> | <i>16</i> |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Faktiska kostnader beror förutom listpris på rabatter och avtal. Dessa är endast delvis offentliga, och föränderliga över tid.

Projektledningen har beslutat att följande uppskattningar skall användas vid hälsoekonomiska bedömningar:

| Läkemedelklass | Kostnad per 6 månader, kr |
|---|---------------------------|
| TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet* | 10 000 – 15 000 |
| TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet** | 60 000 - 70 000 |
| Övriga biologiska läkemedel*** | 50 000 - 70 000 |
| JAK-hämmare | 35 000 – 50 000 |

*adalimumab, etanercept och infliximab

**certolizumab och golimumab

***abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

Rad: R3:6

Tillstånd: Reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: JAK-hämmare i monoterapi

Jämförelsealternativ: Alla jämförelser med A) behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi; B) behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD; C) behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab); D) behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab) i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling i monoterapi av patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för JAK-hämmare i monoterapi.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 4). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde ingen artikel inklusionskriterierna (PICO).

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|--|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit | 2 437 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå | 150 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 0 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 0 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

Två JAK-hämmare för behandling som monoterapi av måttlig till svår reumatoid artrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 2, båda med begränsningar. Läkemedlen har bedömts av TLV, och de har då ansetts ha jämförbar effekt med TNF-hämmare. Då behandlingstkostnaden för de två läkemedlen vid tidpunkten för beslutet (april 2017) var likvärdig den billigaste TNF-hämmaren (Benepali) bedömde TLV att läkemedlen skulle ingå i det svenska läkemedelsförmånssystemet.

Tabell 2: Subventionerade JAK-hämmare i monoterapi enligt TLV för patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

| Aktiv substans | Namn | Begränsning |
|----------------|----------|---|
| Baricitinib | Olumiant | Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. |
| Tofacitinib | Xeljanz | Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. |

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-07, FASS 2019-09-10.

Det finns inga vetenskapliga hälsoekonomiska studier att inkludera i det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget om JAK-hämmare i monoterapi.

Diskussion

Det saknas hälsoekonomiskt underlag för JAK-hämmare i monoterapi.

Litteratursökningen identifierade emellertid två ytterligare studier; två kritiska granskningar av underlag för de två JAK-hämmarna baricitinib och

tofacitinib som läkemedelsföretagen skickat till den engelska beslutsfattarorganisationen NICE för beslut om att inkluderas i den engelska hälso- och sjukvården [1] [2]. Artiklarna rapporterar inte tillräckligt detaljerade uppgifter för att kunna kvalitetsgranskas enligt SBU:s metoder, så de kan inte ingå i litteratursökningens resultat. De hälsoekonomiska resonemangen och NICE:s beslut kan dock vara av intresse för svenska beslutsfattare.

Tofacitinib i monoterapi bedömdes ha en kostnad per QALY på över 650 000 svenska kronor för en patientgrupp med medelhög sjukdomsaktivitet som inte fått tillräcklig effekt av metotrexat. För patienter med hög sjukdomsaktivitet bedömde NICE att läkemedlet i monoterapi hade en likartad effekt och kostnad som biologiska läkemedel som redan ingår i det engelska förmånssystemet. Tofacitinib i monoterapi inkluderas därför i det engelska förmånssystemet av NICE endast för behandling av patienter med svår reumatoid artrit som inte fått tillräcklig effekt av intensiv behandling med konventionella syntetiska antireumatika och som inte tolererar metotrexat [2]. Samma beslut fattades för baricitinib i monoterapi [1]. Priserna på läkemedlen baseras på en hemlig överenskommelse med läkemedelsföretagen.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling i monoterapi av patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för JAK-hämmare i monoterapi.

Referenser

1. Ren S, Bermejo I, Simpson E, Wong R, Scott DL, Young A, et al. Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018.
2. Uttley L, Bermejo I, Ren S, Martyn-St James M, Wong R, Scott DL, et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018:1-10.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |

| Combined sets | | |
|----------------------|----|---|
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018
Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR | 52471 |

| | | |
|--|--|--------|
| | degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |

| Combined sets | | |
|---------------|----------------------------|------|
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Faktiska kostnader beror förutom listpris på rabatter och avtal. Dessa är endast delvis offentliga, och föränderliga över tid.

Projektledningen har beslutat att följande uppskattningar skall användas vid hälsoekonomiska bedömningar:

| Läkemedelklass | Kostnad per 6 månader, kr |
|---|---------------------------|
| TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet* | 10 000 – 15 000 |
| TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet** | 60 000 - 70 000 |
| Övriga biologiska läkemedel*** | 50 000 - 70 000 |
| JAK-hämmare | 35 000 – 50 000 |

*adalimumab, etanercept och infliximab

**certolizumab och golimumab

***abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

Rad: R3:7

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: JAK-hämmare i kombination med metotrexat

Jämförelsealternativ: Alla jämförelser med A) behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi; B) behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD; C) behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab); D) behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, sarilumab, tocilizumab) i monoterapi; E) behandling med JAK-hämmare i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling av reumatoid artrit hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför JAK-hämmare med biologiska läkemedel kan bli missvisande.
- Det hälsoekonomiska underlaget består av två studier över kostnadseffektiviteten av JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat jämfört med biologiska läkemedel med och utan metotrexat. Studiernas resultat är inte tillämpbara i aktuella svenska förhållanden, så kostnaden per QALY för JAK-hämmare för patientgruppen med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet kan inte bedömas.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för övriga JAK-hämmare (baricitinib) och för andra jämförelsealternativ förutom biologiska läkemedel med och utan metotrexat.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU

sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 9). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde 2 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1,2]. Studierna kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och bedömdes vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de 2 studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|--|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit | 2 437 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå | 150 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 2 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 2 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

Två JAK-hämmare för behandling av måttlig till svår reumatoid artrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3, båda med begränsningar. Läkemedlen har bedömts av TLV, och de har då ansetts ha jämförbar effekt med TNF-hämmare. Då behandlingskosten för de två läkemedlen vid tidpunkten för beslutet (april 2017) var likvärdig den billigaste TNF-hämmaren (Benepali) bedömde TLV att läkemedlen skulle ingå i läkemedelsförmånssystemet.

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|---|
| Claxton, 2016 [2] USA | <p>Kostnadseffektiviteten för tofacitinib i monoterapi och i kombination med metotrexat jämfört med TNF-hämmare (etanercept, adalimumab, certolizumabpegol) och tocilizumab i monoterapi eller i kombination med metotrexat för vuxna patienter med medelsvår och svår reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat. Behandlingssekvenser startar med tofacitinib eller de 4 jämförelserna och innehåller 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är ett beslutsträd med sexmånaders-cykler baserat på andelen med behandlingssvar enligt ACR20 vid 6 månader; 69 % i monoterapi [3] och 50 % för kombinationsterapi [4].</p> <p>Tidshorisonten är 2 år.</p> <p>Perspektivet för analysen är USA:s hälso- och sjukvård.</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2015.</p> <p>Ingen diskontering.</p> | Behandlingssvar i ACR20. | <p>Kostnader vid 2 år per person med behandlingssvar, monoterapi: Tofacitinib 115 286 USD Adalimumab 157 072 USD Etanercept 144 025 USD Certolizumabpegol 146 919 USD Tocilizumab 124 309 USD</p> <p>Kostnader vid 2 år per person med behandlingssvar, med metotrexat: Tofacitinib 133 311 USD Adalimumab 119 388 USD Etanercept 114 748 USD Certolizumab pegol 123 492 USD Tocilizumab 132 923 USD</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i priser mellan läkemedlen är annorlunda i Sverige idag än i studien.</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|---|---|---|---|--|
| Lee, 2015 [1] Korea | <p>Kostnadseffektiviteten av att placera tofacitinib plus metotrexat först i standardbehandlingen jämfört med standardbehandlingen, en behandlingssekvens som startar med adalimumab plus metotrexat följt av andra biologiska läkemedel för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit med otillräcklig effekt av två konventionella antireumatika, inklusive metotrexat.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserad på behandlingssvar (ACR20 eller högre) vid 6 och 12 månader enligt den kliniska studien ORAL Standard [5]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet för analysen är samhällsekonomiskt, i Korea.</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Patienters kostnader för transport och tidsåtgång för transport och besök (värderat till 73 SEK per timme).</p> <p>Läkemedelspriset för tofacitinib antogs vara detsamma som för adalimumab.</p> <p>Kostnaderna presenteras i koreansk valuta KRW år 2013.</p> <p>Diskontering 5 %.</p> | <p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet baseras på HAQ-värden, med en algoritm från kliniska prövningar av tofacitinib.</p> <p>Diskontering 5 %.</p> | <p>Standardbehandling: 116 miljoner KRW och 5,01 QALYs Tofacitinib: 135 miljoner KRW och 6,50 QALYs</p> <p>ICER: 13 miljoner KRW per QALY</p> <p>Känslighetsanalyser visar att ICER ökar med andra metoder att skatta QALYs, och att prisskillnader mot adalimumab (+-20 %) minskar eller ökar ICER med 3 miljoner KRW.</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt högre i Sverige idag än i studien.</p> |

Tabell 3: Subventionerade JAK-hämmare enligt TLV för patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

| Aktiv substans | Namn | Begränsning |
|----------------|----------|---|
| Baricitinib | Olumiant | Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. |
| Tofacitinib | Xeljanz | Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. |

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-07

Tabell 4: Behandlingskostnad per person med klinisk förbättring enligt ACR20, i svenska kronor år 2018, samt total behandlingskostnad för 2 år i relation till kostnaden för tofacitinib (index, tofacitinib=100), från Claxton, 2016 [2]

| | Tofacitinib | Adalimumab | Etanercept | Certolizumab pegol | Tocilizumab |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|--------------------|-------------|
| Monoterapi | | | | | |
| Total behandlingskostnad år 2 | 100 | 118 | 118 | 110 | 108 |
| Behandlingskostnad per ACR20 svar | 1 080 230 | 1 471 765 | 1 349 514 | 1 376 631 | 1 164 775 |
| Kombination med metotrexat | | | | | |
| Total behandlingskostnad år 2 | 100 | 117 | 116 | 108 | 107 |
| Behandlingskostnad per ACR20 svar | 1 249 124 | 1 118 666 | 1 075 189 | 1 157 120 | 1 245 489 |

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier, som båda jämför JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat med andra biologiska och konventionella läkemedel för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som inte fått tillräcklig effekt av metotrexat. Båda studierna redovisar modellskattningar över behandlingssekvenser, med upp till fyra läkemedel insatta i följd allt eftersom patienterna inte får tillräcklig effekt av läkemedlen. Båda studierna är finansierade av läkemedels-tillverkaren Pfizer. En av studierna är en kostnadseffektanalys med hälso- och sjukvårdskostnader per patient som får en klinisk förbättring av behandlingen under amerikanska förhållanden [2] medan den andra studien är en kostnadsnyttoanalys med kostnad per QALY från Korea [1].

Den amerikanska studien [2] visar att tofacitinib i kombination med metotrexat medför en högre kostnad per person med klinisk förbättring (ACR20 respons) än tofacitinib i monoterapi och även högre kostnad än flera TNF-hämmare samt IL6-hämmaren tocilizumab kombinerade med metotrexat, se Tabell 4. Tofacitinib med metotrexat gav dock en lägre kostnad per behandlingssvar än TNF-hämmare i monoterapi. De tvååriga kostnaderna per person med klinisk förbättring är emellertid tämligen höga; över 1 miljon svenska kronor¹.

¹Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPi-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-08-10 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

Tabell 5: Läkemedelspriser för 6 månader från Lee 2015 [1] i svenska kronor år 2018 och skattade svenska prisintervall

| | Pris* i Lee [1] | Svenskt prisintervall (se Bilaga 1) |
|-------------|-----------------|-------------------------------------|
| Tofacitinib | 64 605 | 35 000–50 000 |
| Adalimumab | 64 605 | 10 000–15 000 |

*Inkluderar metotrexat

I kostnaderna under två år inkluderas förutom läkemedelspriser administration av läkemedlen, uppföljning samt behandling av biverkningar. Den absolut största delen av de totala kostnaderna består av läkemedelskostnader. För att underlätta jämförelser med kostnader i Sverige har kostnaderna uttryckts som ett index i Tabell 4, medan de skattade prisintervallen över svenska behandlingskostnader för läkemedlen under sex månader visas i Bilaga 1. I studien redovisas att kostnaderna för TNF-hämmarna adalimumab och etanercept är runt 15 procent högre än motsvarande kostnader för tofacitinib, i monoterapi och i kombination med metotrexat, medan de svenska aktuella prisintervallen för dessa TNF-hämmare är ungefär en tredjedel av priset på JAK-hämmaren. Tocilizumab och TNF-hämmarna certolizumab pegol och golimumab har likartade priser i Sverige, nästan dubbelt så höga som priset på JAK-hämmaren.

Den koreanska studien [1] jämför kostnadseffektiviteten av standardbehandlingen i Korea med samma behandling men med tofacitinib i kombination med metotrexat placerat först i behandlingssekvensen. Standardsekvensen som används i studien antas starta med TNF-hämmaren adalimumab. Studien rapporterar att tofacitinib-sekvensen medför högre kostnader men även fler QALYs än standardbehandling. Kostnaden per QALY uppgår till 150 000 svenska kronor för tofacitinib jämfört med standardsekvensen som startar med adalimumab, vilket är en måttlig kostnad per hälsoeffekt².

Studiens resultat baseras dock på flera osäkra faktorer. Läkemedelspriset på tofacitinib antogs vara detsamma som priset på jämförelsealternativet adalimumab, medan priset på tofacitinib i det svenska prisintervallet är tre gånger högre än priset på adalimumab, se Tabell 5 och Bilaga 1. De svenska priserna är mycket lägre än studiens. Dessutom påverkade de valda livskvalitetsvikterna resultatet avsevärt: Om väletablerade (och dessutom svenska) livskvalitetsvikter hade använts [6] hade kostnadseffektivitetskvoten ökat med drygt 20 procent.

Inget av de två studiernas resultat är möjliga att direkt tillämpa i svenska aktuella förhållanden, då skillnader i prisnivå på läkemedlen kan påverka kostnaden per QALY avsevärt. De två studierna rapporterar också olika resultat. Tofacitinib i kombination med metotrexat ger lägre totala kostnader i den amerikanska men högre i den koreanska jämfört med alternativet. Effektiviteten skiljer sig även i studierna. I den koreanska ger tofacitinib i kombination med metotrexat fler QALYs än standardsekvensen. I den

² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

amerikanska är istället antalet personer med klinisk förbättring färre för tofacitinib i kombination med metotrexat än för de flesta TNF-hämmare och IL6-hämmare med metotrexat samt för tofacitinib i monoterapi.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av två publicerade studier, en från USA och en från Korea [1,2]. Båda studierna beräknade kostnadseffektiviteten för JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat men resultaten går inte att tillämpa i svenska förhållanden då prisnivåerna på läkemedlen är alltför olika.

Litteratursökningen identifierade emellertid två ytterligare studier: två kritiska granskningar av underlag för de två JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib som läkemedelsföretagen skickat till den engelska beslutsfattarorganisationen NICE för beslut om att inkluderas i den engelska hälso- och sjukvården [7,8]. Artiklarna rapporterar inte tillräckligt detaljerade uppgifter för att kunna kvalitetsgranskas enligt SBU:s metoder, så de kan inte ingå i litteratursökningens resultat. De hälsoekonomiska resonemangen och NICE:s beslut kan dock vara intressanta för svenska beslutsfattare.

NICE bedömde att båda läkemedlen i kombination med metotrexat för en patientgrupp med medelhög sjukdomsaktivitet som inte fått tillräcklig effekt av metotrexat hade en alltför hög kostnad per QALY för att inkluderas i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet (högre än företagets redovisade på 480 000 svenska kronor per QALY för baricitinib [7] och drygt 650 000 kronor per QALY för tofacitinib [8] jämförda med intensivbehandling med konventionella syntetiska antireumatika). För patienter med hög sjukdomsaktivitet som inte fått tillräcklig effekt av tidigare konventionella syntetiska DMARDs redovisade företaget en kostnad per QALY på 235 000 kronor för baricitinib i kombination med metotrexat jämfört med en TNF-hämmare (certolizumab pegol) i kombination med metotrexat. Det är en måttlig kostnad per hälsoeffekt i Sverige. För tofacitinib i kombination med metotrexat för patienter med hög sjukdomsaktivitet bedömde NICE att läkemedlet hade en likartad effekt och kostnad som de biologiska läkemedel som redan ingår i det engelska förmånssystemet. Priserna på läkemedlen baseras på hemliga överenskommelser med läkemedelsföretagen. NICE rekommenderar endast båda läkemedlen tillsammans med metotrexat för behandling av patienter som inte fått tillräcklig effekt av intensiv behandling med konventionella syntetiska antireumatika och som har svår reumatoid artrit.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling av reumatoid artrit hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför JAK-hämmare med biologiska läkemedel kan bli missvisande.

- Det hälsoekonomiska underlaget består av två studier över kostnadseffektiviteten av JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat jämfört med biologiska läkemedel med och utan metotrexat. Studiernas resultat är inte tillämpbara i aktuella svenska förhållanden, så kostnaden per QALY för JAK-hämmare för patientgruppen med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet kan inte bedömas.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för övriga JAK-hämmare (baricitinib) och för andra jämförelsealternativ förutom biologiska läkemedel med och utan metotrexat.

Referenser

1. Lee MY, Park SK, Park SY, Byun JH, Lee SM, Ko SK, et al. Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea. *Clin Ther* 2015;37:1662-76.e2.
2. Claxton L, Jenks M, Taylor M, Wallenstein G, Mendelsohn AM, Bourret JA, et al. An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: Modeling the Cost of Treatment Strategies in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:1088-102.
3. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507.
4. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559-70.
5. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508-519.
6. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:995-1002.
7. Ren S, Bermejo I, Simpson E, Wong R, Scott DL, Young A, et al. Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018.
8. Uttley L, Bermejo I, Ren S, Martyn-St James M, Wong R, Scott DL, et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018:1-10.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 9. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 10. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 11. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 12. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 13. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 14. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 15. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 16. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 17. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 18. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 19. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 20. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 21. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 22. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 23. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 24. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 25. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|---|
| | | DARE/293 Central/6 348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 26. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7 711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 27. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/8 56 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 28. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1 216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 29. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9 365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 30. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis,

Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | |
| 17. ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*.:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR | 1207559 |

costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR
 (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT
 ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or
 oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)

| Combined sets | | |
|----------------------|---|-------------|
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

³Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 36. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 37. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 38. 1 OR 2 | 151049 |
| 39. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 40. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 41. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 42. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 43. 6 or 7 | 78953 |
| 44. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 45. 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 46. "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |

| | | |
|--|---|--------|
| 47. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 48. | 11 or 12 | 6277 |
| 49. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[<i>sb</i>] | 1037 |
| 50. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 51. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 52. | (ankyl* spondyl*[title] or anky* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 53. | 16 OR 17 | 16986 |
| 54. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | 1357 |
| 55. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 56. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 57. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term] | 79912 |
| 58. | 21 or 22 | 149608 |
| 59. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility | 32415 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | |
| 60. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 61. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 62. | 5 and 26 | 3761 |
| 63. | 10 and 26 | 2504 |
| 64. | 15 AND 26 | 282 |
| 65. | 20 and 26 | 392 |
| 66. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 67. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 68. | 2008 - 2018 | |
| 69. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 70. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 71. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 72. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 73. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |

74. (31 and 32 and 33) NOT 34 4300

75. 35 or 36 or 37 or 38 or 39 8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 76. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 77. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 78. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 79. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Faktiska kostnader beror förutom listpris på rabatter och avtal. Dessa är endast delvis offentliga, och föränderliga över tid.

Projektledningen har beslutat att följande uppskattningar skall användas vid hälsoekonomiska bedömningar:

| Läkemedelklass | Kostnad per 6 månader, kr |
|---|---------------------------|
| TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet* | 10 000 – 15 000 |
| TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet** | 60 000 - 70 000 |
| Övriga biologiska läkemedel*** | 50 000 - 70 000 |
| JAK-hämmare | 35 000 – 50 000 |

*adalimumab, etanercept och infliximab

**certolizumab och golimumab

***abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

Rad: S3:6

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Biologiska läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid icke-radiografisk spondylartrit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Underlaget bestod av två studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt blir lägre i svenska förhållanden.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fyra TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 11). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 vara relevanta för sjukdomsområdet spondylartrit (SpA). Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 3 artiklar inklusionskriterierna (PICO)

[1-3] men endast 2 var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållande för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de två studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit | 189 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå | 17 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 3 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 2 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade TNF-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|----------------------------|---|---|---|--|---|
| Borse, 2018 [1] | Kostnadseffektiviteten för golimumab för patienter med icke-radiografisk spondylartrit som inte svarat på NSAID jämfört med konventionell behandling (NSAID och fysioterapi) och TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol och etanercept Modellen är ett 12 veckors beslutsträd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 6 RCT-studier, som visade likartad effektivitet för TNF-hämmarna Tidshorisonten är livslång Perspektivet för analysen är Skottlands hälso- och sjukvård | Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader | QALY | Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling Certolizumab 18 710 GBP Golimumab 19 280 GBP Adalimumab 19 737 GBP Etanercept 20 089 GBP | Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden |
| Scotland | | Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden Kostnaderna presenteras i GBP år 2013/2014 Diskontering 3,5 % | Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden Diskontering 3,5 % | Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att golimumab hade knappt 90 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt mot konventionell behandling vid en betalningsvilja på 30 000 GBP. Resultat för certolizumab är inte rapporterat i den probabilistiska känslighetsanalysen. | Nätverksmetaanalysen baseras på 6 studier [4-9] Skillnaden i effektivitet mellan TNF-hämmarna är inte statistiskt signifikant Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid och densamma för läkemedlen; 5 % |
| Corbett, 2016 [2] | Kostnadseffektiviteten för adalimumab, certolizumab pegol, och etanercept för patienter med svår icke-radiografisk spondylartrit | Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning | QALY | Basanalysen har två scenarion över patientens återgång i BASFI efter förlorat | Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden |

| Författare, år Referens | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|----------------------------|--|--|--|---|--|
| England & Wales | <p>(med tecken på inflammation) med jämförelsealternativet konventionell behandling (NSAID, fysioterapi och fysisk aktivitet)</p> <p>Modellen är ett 12 veckors beslutsträd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 4 RCT-studier, som visade likartad effektivitet för TNF-hämmarna.</p> <p>Tidshorisonten är 60 år (livslång)</p> <p>Perspektivet för analysen är NICE:s hälso- och sjukvårdsperspektiv</p> | <p>av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader</p> <p>Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP år 2012/2013</p> <p>Diskontering 3,5 %</p> | <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 3,5 %</p> | <p>behandlingsvar; bästa och värsta extrapolering</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling</p> <p>Scenario Bästa: Certolizumab (rabatt) 28 247 GBP Adalimumab 29 253 GBP Etanercept 29 784 GBP Certolizumab 30 807 GBP</p> <p>Scenario Värsta: Certolizumab (rabatt) 33 555 GBP Adalimumab 34 684 GBP Etanercept 35 290 GBP Certolizumab 36 444 GBP</p> <p>Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att TNF-hämmarna hade cirka 50 % sannolikhet att vara kostnadseffektiva mot konventionell behandling i scenario Bästa, och cirka 30 % i scenario Värsta, vid en betalningsvilja på</p> | <p>Nätverksmetaanalysen baseras på 4 studier [5-7,10]</p> <p>Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid och densamma för läkemedlen; 6 %</p> |

| Författare, år | Referens | Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|----------------|----------|------|------------------------|-----------|------------|--|-------------|
| | | | | | | 30 000 GBP. Sannolikheten var högst för certolizumab med rabatt; 59 % i scenario Bästa och 40 % i scenario Värsta. | |

Tabell 3: Pris per dos för läkemedlen i NICE-rapporten [2], i svenska kronor år 2016, och svenska aktuella listpriser (december 2018).

| | Pris per dos i NICE-rapporten [2] | Priser per dos enligt svenska listpriser§ |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| Adalimumab (ADA) 40 mg | 4 694 | 2 132 – 4 847 |
| Certolizumab pegol (CZP) 200 mg | 4 765 | 4 620 |
| Etanercept (ETN) 25 mg | 1 191 | 543 – 1 073 |

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Tabell 4: Läkemedelskostnader i NICE-rapporten [2], i svenska kronor år 2016, och svenska aktuella listpriser (december 2018).

| | Första 3 månader | | | Årlig kostnad (efter 3 månader) | | | | Totala kostnader | |
|--|------------------|----------------|-------------|---------------------------------|----------------|-------------|--------------------------------|------------------|---------|
| | Läkemedel | Administrering | Uppföljning | Läkemedel | Administrering | Uppföljning | Läkemedel, svenska listpriser§ | Första 3 månader | Årliga |
| Adalimumab, 40 mg/2 veckor | 28 164 | 653 | 5 484 | 112 657 | 0 | 3 446 | 51 160 - 116 316 | 34 302 | 116 102 |
| Certolizumab pegol, 200 mg/2 veckor | 47 655 | 653 | 5 484 | 114 371 | 0 | 3 446 | 110 876 | 53 792 | 117 817 |
| Certolizumab pegol, 200 mg/2 veckor (rabatt) | 0 | 653 | 5 484 | 114 371 | 0 | 3 446 | 110 876 | 6 137 | 117 817 |
| Etanercept, 25 mg 2 gånger per vecka | 28 594 | 653 | 5 484 | 114 378 | 0 | 3 446 | 52 102 – 103 032 | 34 731 | 117 823 |
| Etanercept, 50 mg/vecka | 28 593 | 653 | 5 484 | 114 371 | 0 | 3 446 | 51 535 – 91 143 | 34 730 | 117 817 |

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier, båda från Storbritannien. Den ena är en systematisk översikt från NICE som rapporterar hälsoekonomiska resultat baserade på en särskilt framtagen hälsoekonomisk modell [2]. Den andra fokuserar på en TNF-hämmare, golimumab [1]. Båda studierna gör hälsoekonomiska modellskattningar baserade på nätverksmetaanalyser, men golimumab ingår inte i de TNF-hämmare som studeras i NICE-rapporten.

NICE-rapportens nätverksmetaanalys visar att behandlingseffekterna och biverkningarna är likartade för de studerade TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol och etanercept. Alla läkemedlen är mer effektiva än konventionell behandling för patienter med icke-radiografisk spondylartrit. Den enda skillnaden mellan läkemedlen, och därmed det som bestämmer kostnadseffektiviteten, är priset på läkemedlen och kostnaderna för administration och uppföljning av behandlingarna, se Tabell 4. De årliga kostnaderna är i stort sett identiska, men det finns vissa skillnader i kostnaderna under de första tre månaderna av behandlingen, där certolizumab med rabatt är i särklass billigast.¹

De svenska aktuella (december 2018) listpriserna för de tre läkemedlen är lägre än de engelska, och halveras om biosimilärer förskrivs; se Tabell 3 för en jämförelse av pris per dos och Tabell 4 för de årliga läkemedelspriserna. I Bilaga 1 finns även priserna för de specifika läkemedlen.

Certolizumab pegol med rabatt har en något lägre kostnad än de andra TNF-hämmarna i NICE-rapportens utvärdering, och därmed får det läkemedlet lägst kostnad per QALY i jämförelse med konventionell behandling. Certolizumab pegol utan rabatt får däremot högst kostnad per QALY. Enligt de svenska listpriserna är priset på certolizumab pegol förhållandevis högt, så resultatet utan rabatt är troligen mest relevant för svenska förhållanden.

Eftersom det saknas långtidsuppföljningar på behandling med TNF-hämmare är det okänt hur behandlingseffekter kvarstår när patienterna inte längre svarar på läkemedlet och behandlingen avslutas. I NICE-rapporten används därför två scenarion för att beskriva patientens hälsotillstånd då behandlingen avslutas. Scenario Bästa (rebound equal to gain²) är det mest optimistiska, medan scenario Värsta (rebound to conventional care³) är pessimistiskt. Kostnaden per QALY för de tre TNF-hämmarna i det Bästa scenariot uppgår till mellan 375 000 och 410 000 kronor, och i det Värsta till mellan 450 000 och 485 000 kronor. Kostnaden per hälsoeffekt för TNF-hämmarna jämfört med konventionell behandling i NICE-rapporten är därmed måttlig⁴.

¹Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2018-10-21 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

²Då behandlingssvaret uteblir återgår patientens BASDAI- och BASFI-värden till de värden patienten hade före behandlingssvaret.

³Då behandlingssvaret uteblir minskar patientens BASFI-värden till de värden patienten skulle haft om behandlingssvaret hade uteblivit helt. BASDAI hanteras likadant som i scenario 1.

⁴Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor,

De enstaka känslighetsanalyserna i NICE-rapporten redovisar likartade resultat som grundanalysen, men den probabilistiska analysen visar att det finns en betydande osäkerhet huruvida TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i jämförelse med konventionell behandling i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet. Vid en betalningsvilja per QALY på cirka 400 000 svenska kronor är det endast 50–60 procents sannolikhet att TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i det Bästa scenariot.

Den andra studien [1] studerar framför allt golimumab, och rapporterar att det läkemedlet i jämförelse med konventionell behandling har en kostnad per QALY i nivå med de andra TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol och etanercept. Även i denna studie har dock certolizumab pegol lägst kostnad per QALY (med en förhållandevis låg behandlingsskostnad på 7 000 kronor de första tre månaderna, men med en kostnad likartad de andra TNF-hämmarna de följande tre månaderna på 28 600 kronor). Studien använder det pessimistiska antagandet i scenario Värsta i NICE-rapporten (rebound to conventional care). Kostnaden per QALY uppgår till mellan 240 000 och 260 000 kronor per QALY för de fyra TNF-hämmarna i jämförelse med konventionell behandling, och kostnaden är därmed måttlig.

Känslighetsanalyserna i Borse 2018 [1] visar att resultatet för golimumab är mest känsligt för läkemedelskostnaden.

Tabell 5: Subventionerade TNF-hämmare enligt TLV, för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

| Aktiv substans | Preparatnamn | Begränsning |
|--------------------|--------------|---|
| Etanercept | Benepali | |
| | Enbrel | |
| | Erelzi | |
| Certolizumab pegol | Cimzia | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Adalimumab | Humira | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Golimumab | Simponi | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |

Källa: TLV databas, tillgänglig 2018-10-24.

Fyra TNF-hämmare för behandling av icke-radiografisk spondylartrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 5. Tre av dem har begränsningar. Dessa läkemedel har bedömts av TLV, och då har de ansetts kostnadseffektiva.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av två studier från Storbritannien, som SBU anser har en medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Eftersom behandlingseffekterna och biverkningarna för TNF-hämmarna tycks vara likartade, blir läkemedelskostnaden avgörande för kostnadseffektiviteten för de enstaka läkemedlen. De två studierna har dock jämfört kostnaden per QALY med konventionell behandling, och båda har visat att kostnaden

hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

per QALY för TNF-hämmare för patientgruppen med icke-radiografisk spondylartrit blir måttlig. Läkemedelskostnaderna i Sverige, enligt de offentliga listpriserna, är lägre än de som användes i den engelska NICE-rapporten (se Tabell 3). Det innebär att kostnaden per QALY blir något lägre i Sverige än vad som redovisas i NICE-rapporten, vilket förstärker resultatet att kostnaden per QALY är måttlig.

Kostnaden per hälsoeffekt påverkas även av vilka kostnader som inkluderas i analysen, och båda studierna har ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv. I Sverige rekommenderas ett samhällsperspektiv som även inkluderar patienters kostnader och produktionsbortfall, men där produktionsbortfallet bör särredovisas av etiska skäl. För patientgruppen med icke-radiografisk spondylartrit, där sjukdomen ofta debuterar i tidig ålder, kan förlorad arbetsförmåga innebära stora kostnader för individen och samhället. Om dessa kostnader hade inkluderats i de ekonomiska analyserna hade kostnaden per QALY kanske sjunkit.

Det är även möjligt att de besparingar i hälso- och sjukvårdskostnader och produktionsbortfall som antas följa av behandling med TNF-hämmare är överskattade. En registerstudie från Frankrike som samlat uppgifter om hälso- och sjukvårdskostnader och produktionsbortfall under de första tre åren efter insjuknande i spondylartrit (708 patienter, ålder 18–50 år, med misstänkt spondylartrit och första besök mellan oktober 2007 och maj 2010) rapporterar att de patienter som fått biologiska läkemedel har totala samhällskostnader som är åtta gånger högre än de patienter som inte fått biologiska läkemedel [3]. Biologiska läkemedel gavs till cirka 25 procent av patienterna, men kostnaderna för läkemedlen uppgick till nära 80 procent av de totala kostnaderna. Kostnaderna för produktionsbortfall, värderat som självrapporterade sjukdagar och genomsnittslönen i patientens yrkesgrupp, var tre gånger högre bland de med biologiska läkemedel. Även övriga hälso- och sjukvårdskostnader var högre för de patienter som förskrivits biologiska läkemedel. Det kan finnas flera skäl till att kostnaderna är högre för patienterna med de biologiska läkemedlen. Det är även möjligt att läkemedelskostnaderna för TNF-hämmarna inte uppvägs av minskade sjukdomsrelaterade kostnader i den utsträckning som förväntats.

Slutsatser

- Biologiska läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid icke-radiografisk spondylartrit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Underlaget bestod av två studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt blir lägre i svenska förhållanden.

- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fyra TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.

Referenser

1. Borse RH, Kachroo S, Brown C, McCann E, Insinga RP. Cost-effectiveness Analysis of Golimumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland. *Rheumatol Ther* 2018;5:57-73.
2. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-334, v-vi.
3. Harvard S, Guh D, Bansback N, Richette P, Dougados M, Anis A, et al. Costs of early spondyloarthritis: estimates from the first 3 years of the DESIR cohort. *RMD Open* 2016;2:e000230.
4. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702-12.
5. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-91.
6. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
7. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
8. Maksymowych W, Van der Heijde D, Dougados M, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and imaging efficacy of etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week treatment data. *Ann Rheum Dis* 2014;Conference (var.pagings) June.
9. Dougados M, Van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych W, Citera G, et al. Clinical and imaging efficacy of etanercept in early non-radiographic axial spondylarthritis: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;Conference (var. pagings) June.
10. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarth* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 17. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|--|
| | | DARE/293 Cen- tral/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Cen- tral/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Cen- tral/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Cen- tral/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Cen- tral/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:**Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |

| Health economics | | |
|-------------------------|--|-------------|
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ⁵ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

⁵Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
 Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteearth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteearth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. 6 or 7 | 78953 |

| | | |
|--|--|--------|
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and | 79912 |

| | | |
|-------------------------|---|-------------|
| | fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|------|
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Tabell 1: Kostnad följande cykler (3 mån) baserat på svenska listpriser (december 2018). Läkemedlen markerade med fet stil är de som användes i NICE-rapporten [2].

| Aktiv substans | Preparatnamn | Dos mg | Dos frekvens (3 mån) | Pris per dos enligt svenska listpriser§ | Kostnad för 3 mån |
|--------------------|---------------|------------|----------------------|---|-------------------|
| Adalimumab | Humira | 40 | 6 | 4 847 | 29 079 |
| | Hulio | 40 | 6 | 2 319 | 13 915 |
| | Imraldi | 40 | 6 | 3 185 | 19 111 |
| | Amgevita | 40 | 6 | 2 132 | 12 790 |
| Etanercept | Enbrel | 25 | 24 | 955 | 22 928 |
| | Benepali | 25 | 24 | 1 073 | 25 758 |
| | Erelzi | 25 | 24 | 543 | 13 025 |
| | Enbrel | 50 | 12 | 1 899 | 22 786 |
| | Benepali | 50 | 12 | 1 514 | 18 162 |
| | Erelzi | 50 | 12 | 1 074 | 12 884 |
| Certolizumab pegol | Cimzia | 200 | 6 | 4 620 | 27 719 |

Samtliga preparat beräknades för fylld penna alternativt för fylld spruta

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05.

Rad: S3:7

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Alla biologiska läkemedel (TNF-hämmare) utom infliximab som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid ankyloserande spondylit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Kostnaden per QALY för infliximab är hög. Underlaget bestod av tre studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt för de olika TNF-hämmarna blir lägre i svenska förhållanden.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fem TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 15). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 studier vara relevanta. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 6 artiklar inklusionskriterierna (PICO)

[1-6] men endast 3 var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållande för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de 3 studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit | 189 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå | 17 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 6 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget | 3 |

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade TNF-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|--|--|--|---|
| Borse, 2017 [2] UK | <p>Kostnadseffektiviteten för golimumab för patienter med aktiv ankyloserande spondylit med jämförelsealternativen konventionell behandling (NSAID) och TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol, etanercept och infliximab</p> <p>Modellen är ett 12 veckors beslutsträd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 16 RCT-studier [7-22], med ingen statistiskt signifikant skillnad i effektivitet eller biverkningar mellan TNF-hämmarna.</p> <p>Tidshorizonten är livslång (till ålder 99 år)</p> <p>Perspektivet för analysen är NICE:s hälso- och sjukvård</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader</p> <p>Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP år 2013</p> <p>Diskontering 3,5 %</p> | <p>QALY</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 3,5 %</p> | <p>Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling: Golimumab 19 070 GBP Adalimumab 19 275 GBP Certolizumab 19 401 GBP Etanercept 21 972 GBP Infliximab 42 532 GBP</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY mot TNF-hämmare: Golimumab 19 070 GBP Adalimumab dominerad Certolizumab 25 000 GBP Etanercept dominerad Infliximab dominerad</p> <p>Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att vid en betalningsvilja på 20 000 GBP hade certolizumab 30 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt mot konventionell behandling, och golimumab och adalimumab hade 20 % sannolikhet att vara</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid, baserad på 5 års data från Braun, 2012 [8], samt densamma för läkemedlen; 6,1 %</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|---|---|--|--|--|---|
| | | | | kostnadseffektivt. Skillnaden i kostnadseffektivitet mellan dessa tre läkemedel är mycket liten. | |
| Corbett, 2016 [3] England & Wales | <p>Kostnadseffektiviteten för adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept och infliximab för patienter med svår aktiv ankyloserande spondylit med jämförelsealternativet konventionell behandling (NSAID, fysioterapi och fysisk aktivitet)</p> <p>Modellen är ett 12-veckors besluts-träd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 15 RCT:er [7,9-11,14,16-20,22-26], som visade likartad effektivitet för TNF-hämmarna</p> <p>Tidshorisonten är 60 år (livslång)</p> <p>Perspektivet för analysen är NICEs hälso- och sjukvårdsperspektiv</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader</p> <p>Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden</p> <p>Kostnaderna presenteras i UK £ år 2012/2013</p> <p>Diskontering 3, 5 %</p> | <p>QALY</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 3,5 %</p> | <p>Basanalysen har två scenarion över patientens återgång i BASFI efter förlorat behandlingssvar: bästa och värsta extrapolering</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling:</p> <p><i>Scenario Bästa:</i> Certolizumab (rabatt) 19 240 GBP Golimumab 21 079 GBP Adalimumab 21 170 GBP Etanercept 21 577 GBP Certolizumab 23 133 GBP Infliximab 40 576 GBP</p> <p><i>Scenario Värsta:</i> Certolizumab (rabatt) 33 762 GBP Golimumab 36 554 GBP Adalimumab 36 695 GBP Etanercept 37 322 GBP</p> | <p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid och densamma för läkemedlen; 11 %</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|---|---|---|--|---|--|
| | | | | <p>Certolizumab 39 693 GBP Infliximab 66 529 GBP</p> <p>Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att certolizumab (rabatt), adalimumab, golimumab, och etanercept hade över 80 % sannolikhet att vara kostnadseffektiva mot konventionell behandling i scenario Bästa, och cirka 30 % i scenario Värsta, vid en betalningsvilja på 30 000 GBP. Sannolikheten var högst för certolizumab med rabatt; 89 % i scenario Bästa och 40 % i scenario Värsta.</p> | |
| <p>Neilson, 2010 [5] Tyskland</p> | <p>Kostnadseffektiviteten för etanercept med konventionell behandling för patienter med svår aktyloserande spondylit jämfört med endast konventionell behandling (inklusive NSAID)</p> <p>Modellen är en mikrosimulering av 1 000 patienter, utefter behandlingssvar. Behandlingssvar (på bl.a.</p> | <p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och skattade långsiktiga sjukdomskostnader (inkl. hälso- och sjukvårdskostnader, patienters transportkostnader och produktionsbortfall)</p> | <p>QALY</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 5 %</p> | <p>Inkrementell kostnad per QALY jämfört med konventionell behandling: Hälso- och sjukvård 54 815 EUR Samhällsekonomiskt 22 147 EUR</p> <p>Envägs-känslighetsanalyser visade att kostnaden</p> | <p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Effektiviteten baseras på 2 studier [9,10]</p> |

| Författare, år Referens Land | Frågeställning, design | Kostnader | Effektmått | Resultat | Kommentarer |
|------------------------------------|--|---|------------|--|---|
| | >50 % BASDAI) baserades på en RCT-studie, och svar vid 24 veckor antogs bibehållas i 4 år Tidshorisonten är 25 år Perspektivet för analysen är hälso- och sjukvård samt samhälle | Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden från en studie av 1 års kostnader för 220 patienter från 24 reumatologikliniker Kostnaderna presenteras i EUR år 2007 (Tyskland) | | per QALY i ett samhällsperspektiv kan överstiga 50 000 EUR om antaganden ändras för årlig risk för förlust av behandlingssvar och de långsiktiga samhällskostnaderna | Efter 4 år är den årliga förlusten av behandlingssvar konstant; 10 % per år |
| Diskontering 5 % | | | | | |

Tabell 3: Pris per dos för läkemedlen i NICE-rapporten [3], i svenska kronor år 2016, samt svenska aktuella listpriser (december 2018).

| | Pris per dos i NICE-rapporten [3] | Priser per dos enligt svenska listpriser§ |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| Adalimumab (ADA) 40 mg | 4 694 | 2 132 – 4 847 |
| Certolizumab pegol (CZP) 200 mg | 4 765 | 4 620 |
| Etanercept (ETN) 25 mg | 1 191 | 543 – 1 073 |
| Golimumab (GOL) 50 alt 100mg | 10 170 alt 20 341 | 10 378 alt 10 378 |
| Infliximab (INF) 100 mg* | 5 594 | 2 854 – 5 140 |

* Doseras efter patientens vikt. Priset beräknat för en person som väger 85 kg.

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Tabell 4: Läkemedelskostnader i NICE-rapporten [3], i svenska kronor år 2016, samt svenska aktuella listpriser (december 2018).

| | Första 3 månader | | | Årlig kostnad (efter 3 månader) | | | | Totala kostnader | |
|--|--------------------------------------|-----------------|-------------|--------------------------------------|-----------------|-------------|---------------------------------|------------------|---------|
| | Läkemedel, enligt NICE-rapporten [3] | Admin-istrering | Uppföljning | Läkemedel, enligt NICE-rapporten [3] | Admin-istrering | Uppföljning | Läkemedel, svenska list-priser§ | Första 3 månader | Årliga |
| Adalimumab, 40 mg/2 veckor | 28 164 | 653 | 3 471 | 112 657 | 0 | 3 097 | 51 160 – 116 316 | 32 288 | 115 752 |
| Certolizumab, 200 mg/2 veckor | 47 655 | 653 | 3 471 | 114 371 | 0 | 3 097 | 110 876 | 51 779 | 117 468 |
| Certolizumab, 200 mg/2 veckor (rabatt) | 0 | 653 | 3 471 | 114 371 | 0 | 3 097 | 110 876 | 4 124 | 117 468 |
| Etanercept, 25 mg 2 gånger per vecka | 28 594 | 653 | 3 471 | 114 378 | 0 | 3 097 | 52 102 – 103 032 | 32 718 | 117 475 |
| Etanercept, 50 mg/vecka | 28 593 | 653 | 3 471 | 114 371 | 0 | 3 097 | 51 535 – 91 143 | 32 717 | 117 468 |
| Golimumab, 50 mg/månad (rabatt) | 28 068 | 653 | 3 471 | 112 271 | 0 | 3 097 | 124 534 | 32 192 | 115 367 |
| Infliximab, 5 mg/kg var 7:e vecka, 4 flaskor | 75 177 | 13 047 | 3 471 | 153 423 | 26 627 | 3 097 | 68 484 – 123 360 | 91 694 | 183 145 |

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av tre studier, två från Storbritannien och en från Tyskland. En systematisk översikt från NICE rapporterar hälsoekonomiska resultat baserade på en särskilt framtagen hälsoekonomisk modell [3]. Den andra brittiska studien fokuserar på en TNF-hämmare, golimumab [2], medan den tyska studien behandlar etanercept [5]. De två brittiska studierna genomför hälsoekonomiska modellskattningar baserade på nätverksmetaanalyser, medan den tyska modellskattningen utgår från en klinisk studie.

NICE-rapportens nätverksmetaanalys visar att behandlingseffekterna och biverkningarna är likartade för de studerade TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab och etanercept. Alla läkemedlen rapporteras vara mer effektiva än konventionell behandling för patienter med ankyloserande spondylit. Den enda skillnaden mellan läkemedlen, och därmed det som bestämmer kostnadseffektiviteten, är priset på läkemedlen och kostnaderna för administrering och uppföljning av behandlingarna, se Tabell 4. Förutom kostnaderna för infliximab, som är betydligt högre, är de årliga kostnaderna för TNF-hämmarna i stort sett identiska. Kostnaderna under de första tre månaderna av behandlingen skiljer sig åt något, men certolizumab med rabatt är i särklass billigast.¹

De svenska aktuella (december 2018) listpriserna för läkemedlen är lägre än de engelska, och kan i flera fall halveras om biosimilarer förskrivs; se Tabell 3 för en jämförelse av pris per dos och Tabell 4 för de årliga läkemedelspriserna. I Bilaga 1 finns även priserna för de specifika läkemedlen.

Certolizumab pegol med rabatt har en något lägre kostnad än de andra TNF-hämmarna i NICE-rapportens utvärdering, och därmed får det läkemedlet lägst kostnad per QALY i jämförelse med konventionell behandling. Certolizumab pegol utan rabatt får däremot näst högst kostnad per QALY, och infliximab den högsta.

Eftersom det saknas långtidsuppföljningar av behandling med TNF-hämmare är det okänt hur behandlingseffekter kvarstår då patienterna inte längre svarar på läkemedlet och behandlingen avslutas. I NICE-rapporten används därför två scenarion för att beskriva patientens hälsotillstånd när behandlingen avslutas. Scenario Bästa (rebound equal to gain²) är det mest optimistiska, medan scenario Värsta (rebound to conventional care³) är pessimistiskt. Kostnaden per QALY för de fyra TNF-hämmarna certolizumab med och utan rabatt, golimumab, adalimumab och etanercept i det Bästa scenariot uppgår till mellan 260 000 och 310 000 kronor, och i det Värsta till mellan 450 000 och 530 000 kronor. Kostnaden per hälsoeffekt för dessa TNF-hämmare jämfört med konventionell behandling i NICE-

¹Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2018-10-21 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

²Då behandlingssvaret uteblir återgår patientens BASDAI- och BASFI-värden till de värden patienten hade före behandlingssvaret.

³Då behandlingssvaret uteblir minskar patientens BASFI-värden till de värden patienten skulle haft om behandlingssvaret hade uteblivit helt. BASDAI hanteras likadant som i scenario 1.

rapporten är därmed måttlig till hög⁴. Infliximab har en betydligt högre kostnad per QALY, på 540 000 eller 890 000 kronor beroende på scenario, och kostnaden per hälsoeffekt för den TNF-hämmaren blir därför hög.

De enstaka känslighetsanalyserna i NICE-rapporten redovisar likartade resultat som grundanalysen, förutom den analys då man använde de effektdata som läkemedelsbolagen hade lämnat avseende skillnader mellan patienter med behandlingssvar och patienter utan svar, vilket gav en minskad kostnad per QALY. Den probabilistiska analysen visar att det finns en betydande osäkerhet huruvida TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i jämförelse med konventionell behandling i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet. Vid en betalningsvilja per QALY på cirka 400 000 svenska kronor är det 75-90 procents sannolikhet att de fyra TNF-hämmarna är kostnadseffektiva jämfört med konventionell behandling i det Bästa scenariot, men endast 20-40 procents sannolikhet i det Värsta. Infliximab har 0 procents sannolikhet att vara kostnadseffektiv jämfört med konventionell vård.

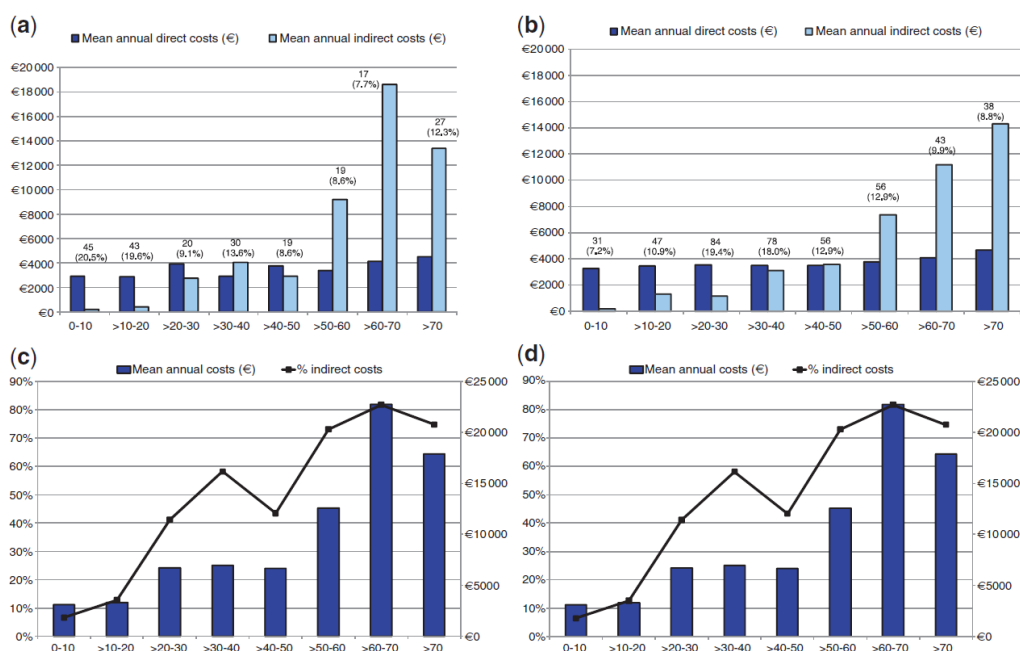
Den andra brittiska studien [2] studerar framför allt golimumab, och rapporterar att det läkemedlet i jämförelse med konventionell behandling har en kostnad per QALY i nivå med TNF-hämmarna adalimumab och certolizumab pegol. Kostnaden per QALY är något högre för etanercept, och avsevärt högre för infliximab. Även i denna studie har dock certolizumab pegol lägst kostnad per QALY (med en antagen behandlingsskostnad på 0 kronor de första tre månaderna, men med en kostnad i nivå med de andra TNF-hämmarna de följande tre månaderna på 28 600 kronor). Studien använder det optimistiska antagandet i scenario 1 i NICE-rapporten (rebound to baseline). Kostnaden per QALY för golimumab, adalimumab, certolizumab och etanercept uppgår till 250 000 till 300 000 kronor per QALY jämfört med konventionell behandling, och kostnaden per hälsoeffekt för dessa fyra TNF-hämmare är därmed måttlig. Kostnaden per QALY för infliximab är hög, på 570 000 kronor. Studien jämför även TNF-hämmarna sinsemellan, med resultatet en ökad kostnad per QALY för golimumab mot konventionell behandling på 255 000 kronor och för certolizumab mot golimumab på 333 000 kronor.

Känslighetsanalyserna i Borse 2017 [2] visar att resultatet för golimumab är mest känsligt för läkemedelskostnaden och de långsiktiga sjukdomskostnaderna. Den probabilistiska känslighetsanalysen visar en låg sannolikhet att TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet; vid en betalningsvilja på drygt 250 000 kronor per QALY är sannolikheten 30 procent att certolizumab är kostnadseffektivt i jämförelse med konventionell behandling, och 20 procent för golimumab och adalimumab.

Den tyska utvärderingen av etanercept jämfört med konventionell behandling rapporterar en högre kostnad per QALY än de brittiska studierna; cirka 700 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv men knappt 300 000 kro-

⁴Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

Figur 1: Årliga kostnader för patienter med ankyloserande spondylit i euro 2007, och produktionsbortfall som procent av totala samhällskostnaderna.



a) Uppdelat enligt BASFI (n=220); b) uppdelat enligt BASDAI (n=433); c) uppdelat enligt BASFI (n=220); d) uppdelat enligt BASDAI (n=433).

Källa: Neilson et al, 2010.

nor per QALY i ett samhällsperspektiv [5]. I det samhällsekonomiska perspektivet blir kostnaden per QALY för etanercept jämfört med konventionell behandling måttlig.

I Figur 1 kan man se att skillnaderna i kostnader från de olika perspektiven främst härrör från patienter med svårast ankyloserande spondylit, de med BASDAI eller BASFI över 50. De ljusblå staplarna i övre delen av figuren visar kostnaderna som beror på minskad arbetsförmåga, ofta kallat produktionsbortfall eller indirekta kostnader, medan linjen i den nedre delen av figuren visar att sådana kostnader uppgår till minst hälften av de totala årliga samhällskostnaderna för dessa patientgrupper.

De enstaka känslighetsanalyserna i Neilson et al 2010 [5] visar att de långsiktiga sjukdomskostnaderna och andelen patienter som förlorar behandlingssvar har en stor påverkan på kostnaden per QALY. Grundanalysen antar att behandlingssvar efter 24 veckor bibehålls i fyra år, ett antagande som är betydligt mer optimistiskt än den årliga minskningen i behandlingssvar i de två andra studierna; 6,1 procent [2] respektive 11 procent [3].

Fem TNF-hämmare för behandling av ankyloserande spondylit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet (se Tabell 5), flera av dem med begränsningar. Dessa läkemedel har bedömts av TLV, och då har de ansetts kostnadseffektiva.

Tabell 5: Subventionerade TNF-hämmare enligt TLV för patienter med ankyloserande spondylit.

| Aktiv substans | Preparatnamn | Begränsning |
|----------------|--------------|---|
| Adalimumab | Humira | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Certolizumab | Cimzia | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Etanercept | Benepali | |
| | Enbrel | |
| | Erelzi | |
| Golimumab | Simponi | Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt |
| Infliximab | Inflixtra | Inte vid nyinsättning av TNF-hämmare och inte hos bionäva vuxna |
| | Remicade | Inte vid nyinsättning av TNF-hämmare och inte hos bionäva vuxna |
| | Remsima | |

Källa: TLV databas, tillgänglig 2018-10-24.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av tre studier; två från Storbritannien och en från Tyskland, som SBU anser har en medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Eftersom behandlingseffekterna och biverkningarna för de olika TNF-hämmarna tycks vara likartade, blir läkemedelskostnaden avgörande för kostnadseffektiviteten för de enskilda läkemedlen. De tre studierna har dock framför allt jämfört kostnaden per QALY med konventionell behandling, och de har visat att kostnaden per QALY för alla TNF-hämmare utom infliximab blir måttlig för patientgruppen med ankyloserande spondylit. Läkemedelskostnaderna i Sverige, enligt de offentliga listpriserna, är lägre än de som användes i den engelska NICE-rapporten (se Tabell 3). Det innebär att kostnaden per QALY för TNF-hämmarna jämfört med konventionell behandling blir något lägre i Sverige än vad som redovisas i den utvärderingen. Detta förstärker resultatet att kostnaden per QALY är måttlig för de subkutana TNF-hämmarna, och kan möjligen innebära att även infliximab får en måttlig kostnad per QALY jämfört med konventionell behandling.

Kostnaden per hälsoeffekt påverkas av vilka kostnader som inkluderas i analysen, vilket är särskilt tydligt i den tyska studien. I Sverige rekommenderas ett samhällsperspektiv som även inkluderar patienters kostnader och produktionsbortfall, det vill säga kostnader som uppstår på grund av minskad arbetsförmåga. Produktionsbortfallet bör dock särredovisas av etiska skäl. Om dessa kostnader hade inkluderats i de brittiska ekonomiska analyserna hade kostnaden per QALY troligen sjunkit. Den tyska studien visar emellertid att det endast är patienter med svår ankyloserande spondylit som får en påtaglig påverkan på sin arbetsförmåga, så ett bredare perspektiv än hälso- och sjukvården påverkar egentligen endast kostnaden per QALY för den patientgruppen.

Slutsatser

- Alla biologiska läkemedel (TNF-hämmare) utom infliximab som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid ankyloserande spondylit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Kostnaden per QALY för infliximab är hög. Underlaget bestod av tre studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt för de olika TNF-hämmarna blir lägre i svenska förhållanden.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fem TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* 2016;3:323-336.
2. Borse RH, Brown C, Muszbek N, Chaudhary MA, Kachroo S. Cost-Effectiveness of Golimumab in Ankylosing Spondylitis from the UK Payer Perspective. *Rheumatol Ther* 2017;4:427-443.
3. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-334, v-vi.
4. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain: comparison of clinical trial and clinical practice data (Structured abstract). *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2008;37:62-71.
5. Neilson A, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany (Provisional abstract). *Rheumatology* 2010;49:2122-2134.
6. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:935-940.
7. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
8. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing

- spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:661-7.
9. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
 10. van der Heijde D, Da Silva J, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-7.
 11. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
 12. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1654-63.
 13. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
 14. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarret S, et al. Efficacy of infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.
 15. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-40.
 16. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.
 17. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.
 18. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1926-8.
 19. Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:358-65.
 20. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:587-94.
 21. Maksymowych W, Rahman P, Keystone E, et al. Efficacy of adalimumab in active ankylosing spondylitis (AS) - results of the Canadian AS study. *Arthritis Rheum* 2005;52:S217.
 22. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a

double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

23. Gorman J, Sack K, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.

24. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Hsia EC. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: week 24 safety and efficacy results from a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:S589.

25. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.

26. van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthrititis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |
| Combined sets | |
| 17. 3 | CDSR/142 |

| | | |
|------------|----|--|
| | | DARE/293 Cen- tral/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Cen- tral/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Cen- tral/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Cen- tral/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Cen- tral/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:**Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | |
| 16. 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |

| Health economics | | |
|-------------------------|--|-------------|
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ((danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ⁵ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

⁵Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
 Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteearth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteearth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. 6 or 7 | 78953 |

| | | |
|--|--|--------|
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|-------------|
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | | Items found |
|----------------------------|---|-------------|
| DARE via CRD (York) | | |
| 1. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | | |
| 2. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | | |
| 3. | (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. | 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Tabell 1: Kostnad följande cykler (3 mån) baserat på svenska listpriser (december 2018). Läkemedlen markerade med fet stil är de som användes i NICE-rapporten [3].

| Aktiv substans | Preparatnamn | Dos mg | Dos frekvens (3 mån) | Pris per dos enligt svenska listpriser§ | Kostnad för 3 mån |
|--------------------|-----------------|------------|----------------------|---|-------------------|
| Adalimumab | Humira | 40 | 6 | 4 847 | 29 079 |
| | Hulio | 40 | 6 | 2 319 | 13 915 |
| | Imraldi | 40 | 6 | 3 185 | 19 111 |
| | Amgevita | 40 | 6 | 2 132 | 12 790 |
| Etanercept | Enbrel | 25 | 24 | 955 | 22 928 |
| | Benepali | 25 | 24 | 1 073 | 25 758 |
| | Erelzi | 25 | 24 | 543 | 13 025 |
| | Enbrel | 50 | 12 | 1 899 | 22 786 |
| | Benepali | 50 | 12 | 1 514 | 18 162 |
| | Erelzi | 50 | 12 | 1 074 | 12 884 |
| Golimumab | Simponi | 50 | 3 | 10 378 | 31 133 |
| | Simponi | 100 | 3 | 10 378 | 31 133 |
| Certolizumab pegol | Cimzia | 200 | 6 | 4 620 | 27 719 |
| Infliximab * | Remicade | 100 | 1,5 | 5 140 | 30 840 |
| | Remsima | 100 | 1,5 | 2 854 | 17 121 |
| | Inflectra | 100 | 1,5 | 4 188 | 25 126 |

Samtliga preparat förutom infliximab beräknades för fylld penna alternativt för fylld spruta

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05.

* Priset beräknat för en person som väger 85 kg.

Rad: S3:8

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inte inkluderat någon IL-17 hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase, samt i Cochrane Librarys deldata-baser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för IL17-hämmare (interleukin-17) för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 vara relevanta. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur endast en artikel IL17-hämmare [1], men för tillståndet ankyloserande spondylit. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan belysa kostnadseffektiviteten för IL17-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

SBU sökte även uppgifter om subventionerade interleukin-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas. Inga sådana läkemedel kunde hittas för patientgruppen¹.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit | 189 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå | 17 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO och inkluderades i underlaget | 0 |

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inte inkluderat någon IL-17 hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* 2016;3:323-336.

¹Sökning gjord 2018-10-24.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |

| Combined sets | | |
|----------------------|----|---|
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018
Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |

| | | |
|------------------------------|---|-------------|
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ² | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

²Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

UTGATE

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. 6 or 7 | 78953 |
| 9. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 11. "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |

| | | |
|--|---|--------|
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb] | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or | 32415 |

| | | |
|-------------------------|---|-------------|
| | falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit"[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>]) | |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|------|
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: S3:9

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare (sekukinumab) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase, samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för IL17-hämmare (interleukin-17) för patienter med ankyloserande spondylit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 3). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 vara relevanta för sjukdomsområdet spondylartrit. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur endast en studie IL17-hämmare [1], men denna bedömdes ha för låg kvalitet på den ekonomiska utvärderingen och för låg överförbarhet till svenska förhållanden. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen för att belysa kostnadseffektiviteten för IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit.

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade interleukin-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit | 189 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå | 17 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO | 1 |
| Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden | 0 |

Resultat

En IL17-hämmare för behandling av ankyloserande spondylit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 2. Läkemedlet har bedömts av TLV, och då har det ansetts kostnadseffektivt i jämförelse med TNF-hämmare.

Tabell 2: Subventionerade IL17-hämmare enligt TLV för patienter med ankyloserande spondylit.

| Aktiv substans | Preparatnamn | Begränsning |
|----------------|--------------|-------------|
| Sekukinumab | Cosentyx | |

Källa: TLV:s databas, tillgänglig 2018-11-05.

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare (sekukinumab) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* 2016;3:323-336.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |
| 8. (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. 13 or 14 | 17605 |
| Limits | |
| 16. 2008 – 2018 | |

| Combined sets | | |
|----------------------|----|---|
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18 |
| 21. | 15 | CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies
 DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
 EED = Economic Evaluations
 HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018
Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |
| 6. 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | |
| 10. 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | |
| 13. 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |

| | | |
|------------------------------|--|-------------|
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |
| Combined sets | | |
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]) | 17809 |
| 3. 1 OR 2 | 151049 |
| 4. (((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 6. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR | 52471 |

| | | |
|--|--|--------|
| | degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])) | 4520 |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric | 79912 |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| | fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money" [Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])) | 804258 |
| Combined sets | | |
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |

| Combined sets | | |
|---------------|----------------------------|------|
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: S3:10

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, IL17-hämmare) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs

Jämförelsealternativ: A) Behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, IL17-hämmare) i monoterapi; B) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med TNF-hämmare eller IL17-hämmare i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare eller IL17-hämmare (interleukin-17) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med ankyloserande spondylit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa bedömdes 17 studier relevanta. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur ingen artikel TNF-hämmare eller IL17-hämmare i kombination med konventionella DMARDs. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen för att belysa kostnadseffektiviteten för behandling med TNF-hämmare eller IL17-hämmare i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit | 189 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå | 17 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO och inkluderades i underlaget | 0 |

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med TNF-hämmare eller IL17-hämmare i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |

| | | |
|--|--|---|
| 8. | (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. | 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. | 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. | ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 |

| | | |
|-----|----|--|
| 21. | 15 | HTA/30 EED/18 CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti | 72645 |

| | | |
|--|--|-------------|
| 6. | 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. | (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. | 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. | 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

| Combined sets | | |
|---------------|--|-------------|
| 29. | <i>18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28</i> | 822 |
| 30. | <i>19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28</i> | 352 |
| 31. | <i>20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28</i> | 79 |
| 32. | <i>21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28</i> | 70 |
| 33. | <i>22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28</i> | 892 |
| 34. | <i>23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28</i> | 74 |
| 35. | <i>29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34</i> | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term])) | 17809 |

AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseases*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]

| | | |
|--|--|--------|
| 3. | 1 OR 2 | 151049 |
| 4. | ((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. | 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 6. | "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. | (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral | 4520 |

| | | |
|---------------------------------|---|--------|
| | ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR | 804258 |

pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))

| Combined sets | | |
|----------------------|---|-------------|
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | <i>(27 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1921 |
| 36. | <i>(28 and 32 and 33) NOT 34</i> | 1511 |
| 37. | <i>(29 and 32 and 33) NOT 34</i> | 232 |
| 38. | <i>(30 and 32 and 33) NOT 34</i> | 242 |
| 39. | <i>(31 and 32 and 33) NOT 34</i> | 4300 |
| 40. | <i>35 or 36 or 37 or 38 or 39</i> | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: S3:11

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs

Jämförelsealternativ: A) Behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi;
B) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med TNF-hämmare i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare eller IL17-hämmare (interleukin-17) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 vara relevanta. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur ingen artikel TNF-hämmare i kombination med konventionella DMARDs. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen för att belysa kostnadseffektiviteten för behandling med TNF-hämmare i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit | 189 |
| Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå | 17 |
| Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO och inkluderades i underlaget | 0 |

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med TNF-hämmare i kombination med konventionella syntetiska DMARDs för patienter med icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. [mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"] | 5501 |
| 2. ((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti | 12037 |
| 3. 1 OR 2 | 12523 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] | 4754 |
| 5. osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw | 14268 |
| 6. 4 or 5 | 14268 |
| Population: Psoriatic arthritis | |
| 7. [mh "arthritis, psoriatic"] | 258 |

| | | |
|--|--|---|
| 8. | (psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw | 1068 |
| 9. | 7 or 8 | 1068 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | [mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"] | 890 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 1723 |
| 12. | 10 or 11 | 2002 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | [mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"] | 8803 |
| 14. | ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw | 17346 |
| 15. | 13 or 14 | 17605 |
| Limits | | |
| 16. | 2008 – 2018 | |
| Combined sets | | |
| 17. | 3 | CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85 |
| 18. | 6 | CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114 |
| 19. | 9 | CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8 |
| 20. | 12 | CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 |

| | | |
|-----|----|--|
| 21. | 15 | HTA/30 EED/18 CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175 |
| 22. | | 732 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. 'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj | 111896 |
| 2. ((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deformat*):kw,ti | 198939 |
| 3. 1 OR 2 | 222046 |
| Population: Osteoarthritis | |
| 4. 'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj | 61499 |
| 5. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti | 72645 |

| | | |
|--|--|-------------|
| 6. | 4 or 5 | 78953 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 7. | 'psoriatic arthritis'/exp/mj | 8883 |
| 8. | (psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti | 8500 |
| 9. | 7 or 8 | 10310 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 10. | 'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj | 20510 |
| 11. | ('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw | 15154 |
| 12. | 10 OR 11 | 22490 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 13. | 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj | 120841 |
| 14. | ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw | 123313 |
| 15. | 13 or 14 | 149608 |
| Population: Arthritis | | |
| 16. | 'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj | 63703 |
| Health economics | | |
| 17. | ('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) | 1207559 |
| Combined sets | | |
| 18. | 3 and 17 | 8445 |
| 19. | 6 and 17 | 3584 |
| 20. | 9 and 17 | 648 |
| 21. | 12 and 17 | 826 |
| 22. | 15 and 17 | 9282 |
| 23. | 16 and 17 | 2077 |
| Limits | | |
| 24. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) | 27811665 |
| 25. | 2008 - 2018 | |
| 26. | NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) | 5347225 |
| 27. | [embase]/lim NOT [medline]/lim | 8834905 |
| 28. | ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹ | |

¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

| Combined sets | | |
|---------------|--|-------------|
| 29. | 18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 822 |
| 30. | 19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 352 |
| 31. | 20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 79 |
| 32. | 21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 70 |
| 33. | 22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 892 |
| 34. | 23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28 | 74 |
| 35. | 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 2289 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| Population: Rheumatoid arthritis | |
| 1. "Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 147107 |
| 2. ((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term])) | 17809 |

AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseases*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]

| | | |
|--|--|--------|
| 3. | 1 OR 2 | 151049 |
| 4. | ((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseases*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb] | 13638 |
| 5. | 3 or 4 | 161728 |
| Population: Osteoarthritis | | |
| 6. | "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] | 54739 |
| 7. | (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term]) | 52471 |
| 8. | 6 or 7 | 78953 |
| 9. | ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]) | 13191 |
| 10. | 8 OR 9 | 83852 |
| Population: Psoriatic arthritis | | |
| 11. | "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] | 5060 |
| 12. | psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term] | 4363 |
| 13. | 11 or 12 | 6277 |
| 14. | psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb] | 1037 |
| 15. | 13 or 14 | 6660 |
| Population: Spondylitis, Ankylosing | | |
| 16. | "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] | 15905 |
| 17. | (ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral | 4520 |

| | | |
|---------------------------------|---|--------|
| | ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]) | |
| 18. | 16 OR 17 | 16986 |
| 19. | (ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]) | 1357 |
| 20. | 18 or 19 | 17649 |
| Population: Osteoporosis | | |
| 21. | "Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh] | 126350 |
| 22. | bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term] | 79912 |
| 23. | 21 or 22 | 149608 |
| 24. | ((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]) | 32415 |
| 25. | 23 or 24 | 170756 |
| Health economics | | |
| 26. | ("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR | 804258 |

pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))

| Combined sets | | |
|----------------------|---|-------------|
| 27. | 5 and 26 | 3761 |
| 28. | 10 and 26 | 2504 |
| 29. | 15 AND 26 | 282 |
| 30. | 20 and 26 | 392 |
| 31. | 25 and 26 | 7561 |
| Limits | | |
| 32. | Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish | |
| 33. | 2008 - 2018 | |
| 34. | ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) | 5599765 |
| Combined sets | | |
| 35. | (27 and 32 and 33) NOT 34 | 1921 |
| 36. | (28 and 32 and 33) NOT 34 | 1511 |
| 37. | (29 and 32 and 33) NOT 34 | 232 |
| 38. | (30 and 32 and 33) NOT 34 | 242 |
| 39. | (31 and 32 and 33) NOT 34 | 4300 |
| 40. | 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 8206 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

UTGÅTT

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

| Search terms | Items found |
|--|-------------|
| DARE via CRD (York) | |
| 1. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018 | 10 |
| NICE | |
| 2. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018 | 2(2) |
| PubMed Health | |
| 3. (ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018 | 4 |
| 4. 1 or 2 or 3 | 16 |

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>