

Johan Karlsson, 2015-05-31

Examensarbete i Sjukgymnastik, Avancerad Nivå (15 HP), Uppsala Universitet, VT 2015

UPPSALA UNIVERSITET

Institutionen För neurovetenskap

Kurs

Examensarbete 15 hp

Avancerad Nivå

**Förhållande mellan grad av smärtsensitisering och självskattad livskvalitet hos
patienter med långvarig smärta**

Ämneshandledare

Bragée, Björn

Leg. Smärtläkare, doktorand

Institutionen för Neurobiologi,

Vårdvetenskap och Samhälle

Huddinge/Flemingsberg

Karolinska Institutet

Ämneshandledare

Bertilson, Bo-Christer

Leg. Läkare, Med. Dr.

Forskargruppleddare

Smärta och Rörelse,

Sektionen för Allmänmedicin

Institutionen för Neurobiologi,

Vårdvetenskap och Samhälle

Karolinska Institutet

Författare

Karlsson, Johan

Leg. Sjukgymnast

Handledare

Hellström, Karin

Docent, Klinisk lektor

Institutionen för Neurovetenskap, Uppsala

Uppsala Universitet

ABSTRAKT

Bakgrund: Då korrelation observerats mellan antal smärtande punkter på kroppen och livskvalitet i normalbefolkning, ses ett behov av en analys för att undersöka om också graden av ökad smärtekänslighet korrelerar med livskvalitet, hos patienter med långvarig smärta, och vidare analysera om variablerna samvarierar.

Metod: Data om minsta smärtröskel för tryck (MST) mätt med tryckalgotometer, antal punkter smärtekänsliga för tryck på kroppen (AP), EQ-5D-index, kön och ålder inhämtades från journaler och sammanställdes ifrån 1275 patienter med långvarig smärta. Data analyserades med Spearmans rang korrelationskoefficient, oberoende T-test och logistisk regression för att besvara frågeställningar.

Resultat: Män hade signifikanta högre medelvärde än kvinnor för MST (16,83; $p=0,000$; 95 % CI: 9,609–24,053) och mindre medelvärde av AP (-1,2; $p=0,000$; 95 % CI: -1,628–795). AP och MST hade icke signifikanta förklaringsvärden (AP: OR: 0,975, $p=0,245$; MST: OR: 1,002, $p=0,155$) för att predicera EQ-5D-index i urvalet.

Konklusion: Mätning av smärtröskel och antal smärtsensitiserade områden på kroppen föreslås ske i diagnostiskt syfte av fysioterapeuter, snarare än i utvärderingssyfte då prediktorerna MST och AP kan sakna meningsfullhet för patienten.

Sökord

Könsskillnader, smärta, kronisk smärta, sensitisering, smärtröskel.

ABSTRACT

Background: Correlation has been observed between number of pain sites and health related quality of life (HRQL) in the general population. There is a need to investigate if also pain sensitivity is correlating with quality of life in patients with chronic pain, and further analyze how the variables covariate.

Method: Data on smallest measured pressure pain threshold (MST), measured with pressure algometry, number of pressure pain sensitive body sites (AP), EQ-5D-index, sex and age where extracted from patient journals and compiled from 1275 patients with chronic pain. The data was analyzed with Spearman's rank correlation coefficient, independent samples T-test and Binary logistic regression to answer research questions.

Results: Men showed significantly higher mean than women for MST (16,83; $p=0,000$; 95 % CI: 9,609–24,053) and lesser mean of AP (-1,2; $p=0,000$; 95 % CI: -1,628–795). AP and MST had none-significant predictor values (AP: OR: 0,975, $p=0,245$; MST: OR: 1,002, $p=0,155$) to predict EQ-5D-index in the study sample.

Conclusion: Measurements of pain threshold and number of pain sites is suggested to befall in diagnostic purposes by physiotherapists rather than with evaluation intent, considering that MST and AP may be scarce in meaningfulness to the patient.

Key words

Gender differences, sex differences, pain, chronic pain, sensitization, pain threshold.

Innehåll

| | |
|---|---|
| BAKGRUND | 1 |
| Smärta | 1 |
| Smärtsensitivering | 2 |
| Hälsorelaterad livskvalitet | 3 |
| Samband mellan smärta och livskvalitet | 4 |
| Behandling för patienter med långvarig smärta | 2 |
| Problemformulering | 5 |
| Syfte | 5 |
| Frågeställningar | 5 |
| MATERIAL OCH METOD | 6 |
| Studiedesign | 6 |
| Studiepopulation | Fel! Bokmärket är inte definierat. |
| Inklusionskriterier: | 6 |
| Exklusionskriterier: | 6 |
| Genomförande | 6 |
| Datainsamlingsmetoder | 7 |
| Tryckalgometer | 7 |
| EQ-5D | 7 |
| Databearbetning | 8 |
| Etiska aspekter | 10 |
| RESULTAT | 10 |
| Beskrivning av undersökningsgruppen och skillnader mellan män och kvinnor | 10 |
| Samband mellan hälsorelaterad livskvalitet och smärtröskel respektive antal sensitiserade punkter | 11 |
| Smärtsensitiseringsfaktorernas förklaringsvärde för hälsorelaterad livskvalitet | 11 |
| DISKUSSION | 12 |
| Resultatsammanfattning | 12 |
| Resultatdiskussion | 12 |
| Könsskillnader för EQ-5D-index, smärtröskel och antal smärtsensitiserade punkter på kroppen | 12 |
| Samvariation mellan MST, AP och EQ-5D | 13 |
| Förklaringsvärde av MST och AP för livskvalitet | 13 |
| Bakomliggande faktorer som kan ha påverkat resultatet | 14 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| Implikationer för fysioterapi | 15 |
| Metoddiskussion | 15 |
| KONKLUSION | 16 |
| TILLKÄNNAGIVANDE..... | 16 |
| REFERENSER | 16 |
| Bilaga 1 | i |
| Bilaga 2 | ii |

BAKGRUND

Smärta

Smärta är en subjektiv, obehaglig upplevelse (1) som enligt ”International Association for the Study of Pain” kan definieras som: An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage (2). Upplevelsen kan betraktas som ett multidimensionellt fenomen, uppdelat i tre komponenter: sensoriskt-diskriminativ komponent (smärt- intensitet, lokalisation, duration); affektiv komponent (obehagsupplevelsen); kognitiv komponent (tankar och handlingar) (3). Kliniskt delas smärta tillika upp beroende på hur långvarig den är, där akut smärta (AS) definieras som smärta < tre månader och långvarig smärta, synonymt benämnt kronisk smärta (KS), som smärta > tre eller sex månader (3, 4). Begreppet KS innefattar därmed flertalet diagnoser såsom fibromyalgi, kroniska tendinoser, kronisk ländryggssmärta, artros, reumatoid artrit och temporomandibulära smärtsyndrom, för att nämna några. Prevalens för patienter med KS har i epidemiologiska studier observerats till 19-55%, och vanligt är att smärtan närvarar i flera år (5-8) med stora kostnader för vården som följd (4). En norsk studie från 2015 rapporterade att 18 % män och 27 % kvinnor i landet led av kroniska muskuloskeletal smärtor under år 2012 och att prevalensens ökar med åldern (9).

Ofta sprider sig långvarig smärta till ett större område än normalt (10) och vid utvecklande av smärttillstånd som fibromyalgi blir smärtan generaliserad i kroppen utan någon distinkt spatial lokalisation (11). I en studie av Schliessbach et al. (11) observerades att upp till 35,5% av patienter med kronisk smärta även utvecklar generaliserad smärta. Vidare ökar smärtkänsligheten för stimuli genom en ökad avfyringsintensitet från neuron, nociceptorer liksom en förstoring av receptoriska fält, vilket leder till en sänkt smärtröskel som gör att ett mindre än normalt stimuli orsakar smärta (smärtsensitivering) (2, 12, 13).

Eftersom smärta är en subjektiv upplevelse varierar dess karaktär och uttryck från individ till individ, varför också interpatient-jämförelser av smärta kan tänkas vara icke-reliabla. Det verkar också som att smärta upplevs och reageras på olika mellan olika kulturer, etniciteter, socioekonomiska grupper och kön (14-17). De etniska och kulturella skillnaderna kan förklaras med ett komplext samspel av fysikaliska, psykologiska och sociala faktorer som varierar grupperna emellan (14) medan könsskillnaderna har sett korrelera vilka könsstereotypa synsätt respektive kön har kring smärta (17, 18). En litteraturöversikt från

1994 utförd av Bates et al. (15) drog slutsatsen att de etnicitet och kulturella skillnader har ett samband med hur människor hanterar smärta. Det framkom också i granskningen att typen av coping-strategier inte var bundet till de etniska och kulturella grupperna utan kunde ändras såväl med det kroniska smärtförloppet såsom med hjälp av olika smärthanteringsinterventioner. Vidare har setts att positiva och säkra förväntningar kan minska smärtsvar för skadligt stimuli medan negativa och osäkra förväntningar istället kan förstärka ett smärtsvar (19, 20).

Smärtsensitisering

Vid vävnadsskada är smärtan av akut karaktär (3) och sensitisering tillkommer både perifert i vävnadens nociceptiva nervändslut (perifer sensitisering) och centralt via neuron i ryggmärgens dorsalthorn (central sensitisering), som resulterar i ökad smärtkänslighet lokalt (primär hyperalgesi) och runt om det skadade området (sekundär hyperalgesi) (12, 21). Central sensitisering (CS) är vid AS beroende av nociceptivt inflöde från vävnaden (22). Men CS kan också bli självgenererande genom maladaptiva plastiska förändringar i centrala nervsystemet som innebär störd aktivering av ascenderande bansystem liksom descenderande smärthämmande bansystem (21, 23-25). Studier har visat att dessa förändringar kan ske om det nociceptiva inflödet blir långvarig (22). Rekommendationer råder idag till fysioterapeuter som jobbar med smärtpatienter att utföra en noggrann smärtanalys, innefattande smärtanamnes och klinisk undersökning. Detta för att kunna utröna smärtans karakteristika och klassifikation, och därefter kunna optimera behandling (26). Att testa för sensitisering ingår i en sådan undersökning, och ett vanligt sätt att utföra detta på är genom att mäta smärtröskel över ett antal standardiserade punkter (lokala och perifera), med en tryckalgoter (27, 28). Tryckalgotern ger ett objektiva mått på det applicerade trycket, redovisat i kilopascal (kPa).

Behandling för patienter med långvarig smärta

Enligt "The International Association for the study of pain" rekommenderas ett interdisciplinärt omhändertagande av patienter med långvarig smärta, innefattande adekvat medicinering, stegrande fysisk träning och kognitiva och beteendeariktade interventioner för smärt- och stresshantering (29). Också SBU (Statens Beredskap för medicinsk utvärdering) framhäver i en rapport från 2010 vikten av interdisciplinär, multimodal rehabilitering för dessa patienter (30). Spannet av behandlingsmetoder blir därmed brett och det blir svårt att

särskilja effekt av olika behandlingskombinationer. Några behandlingsmetoder som kan ingå i en multimodal rehabiliteringsplan och som det finns visst vetenskapligt stöd för är kognitiv beteendeterapi (KBT), jobba med att acceptera smärtan, utbildning av patienter och fysisk träning (31, 32). KBT som behandling för patienter med KS utvärderades av Cochrane institutet i en litteraturgranskning från 2012, där endast små effekter kunde ses i form av minskad funktionsnedsättning och mindre katastroftankar som följd (33). Likaså har smärtacceptansinterventioner påvisat liknande resultat i en metaanalys från 2011, gällande att minska smärtintensitet och depressiva symptom (32) och utbildning av patienter i smärtmekanismer har setts förbättra hälsostatus och ändra deras syn på smärta (34). Fysisk träning framkommer som en möjlig behandlingsmetod för patienter med KS från såväl SBU (30) såsom från flertalet systematiska litteraturöversikter av Cochrane institutet (35-39), men förväntad effekt kan tänkas vara olika beroende på träningens karakteristika samt vilken smärtpatientgrupp den fysiska träningen förskrivs till. Exempelvis har observerats att patienter med fibromyalgi har en icke fungerande endogen smärthämning vid fysisk ansträngning, medan patienter med artros och reumatoid artrit fortfarande har denna funktion intakt, och därför kan tänkas få ett bättre svar av träning i form av smärtlindring (40). Det har också setts att isometriska muskelkontraktioner kan öka smärtekänsligheten för tryck hos patienter med skuldermyalgi och fibromyalgi (41), medan den minskas för friska individer (42). Det verkar som att olika interventioner kan komplementera varandra, och sammanvägt bidra till idag bästa möjliga behandlingseffekt (30).

Vidare rekommenderas att ett biopsykosocialt förhållningsätt används av vårdgivare vid bemötande av dessa patienter då de behöver såväl emotionellt som psykologiskt stöd (43). Ett biopsykosocialt synsätt är också av vikt för kunna ringa in hela problematiken vid undersökning, och därigenom kunna behandla de påverkade domänerna (44).

Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet är ett begrepp vars innebörd kan ses som individuell för varje individ respektive, varför det också argumenterats för att antalet definitioner kan vara lika många som det finns människor i världen (45). Begreppet kan därutöver också ses från grupp och samhällsperspektiv, beroende på vilkas livskvalitet man ämnar studera. En möjlig definition av livskvalitet är summan av flera objektivt mätbara livsomständigheter upplevda av en individ (45). Hälsorelaterad livskvalitet (HRL) är ett annat begrepp som med tiden vuxit fram och pekar på upplevd livskvalitet från en patients perspektiv. Det finns idag flertalet

mätinstrument för att utvärdera HRL hos patienter. Mätinstrumenten kan delas upp i tre kategorier baserat på användningsområde: 1) Generiska: anpassade för att kunna användas till olika diagnoser av olika allvarlighetsgrader; 2) Sjukdomsspecifika: tillämpbara på specifika diagnoser och tillstånd; 3) Preferens-baserade: sammanvägd bedömning av hälsostatus och år i livet som tillsammans genererar en sammanvägd summa (46). Eftersom begreppet långvarig smärta innefattar flertalet diagnoser av varierande allvarlighetsgrad ter sig generiska mätinstrument mest lämpade för mätningar av HRL hos patienter med långvarig smärta. HRL brukar också mätas vid en smärtanalys och är ofta negativt påverkad hos patienter med långvarig smärta, och är en parameter som skulle tänkas vara av stor klinisk relevans för smärtpatienter att förbättra (26, 47, 48).

Samband mellan smärta och livskvalitet

Studier har visat att patienter med smärta upplever sämre livskvalitet jämfört med besvärsfria individer (48). Det verkar också som att livskvaliteten variera mellan smärtdiagnoser (10, 48-50). Möjligen kan ett samband finnas mellan antalet olika smärtbesvär en individ har och livskvalitet, vilket Picavet och Hoyemans (47) observerade i en populationsstudie utförd i Holland. Detta skulle kunna tänkas stödja en hypotes om att smärtans utbredningsområde korrelerar till livskvalitet, då uppkomst av flera olika muskuloskeletala smärtor oftast också innebär smärtor från flera områden på kroppen för individen. Sambandet är dock motstridigt vid smärttillstånd som exempelvis fibromyalgi där det setts att samtidig närvaro av kraniomandibulära smärtor inte försämrar livskvaliteten ytterligare för patienterna (10). Detta skulle kunna bero på att fibromyalgin har större inverkan på livskvaliteten än andra smärtdiagnoser (10, 50), varför inte kraniomandibulära smärtor upplevs som ytterligare besvärande för patienten. Tidigare populationsstudier som har analyserat samband mellan antalet smärtande punkter på kroppen och livskvalitet har bekräftat ett sådant samband (50, 51). Huruvida det föreligger ett samband mellan graden av sensitisering och antal smärtande punkter på kroppen är dock inte undersökt. Studier inom området har också fokuserat på smärtans kognitiva komponent, och observationer har gjorts att korrelation föreligger mellan individens self-efficacy, coping-strategier och livskvalitet (52). Likaså indikerar forskning på att även smärtans affektiva komponent påverkar livskvalitet (53).

Problemformulering

Med smärtdimensionerna i beaktande kan det spekuleras om de olika dimensionerna/komponenterna tillsammans bidrar till minskad livskvaliteten hos patienter med långvarig smärta. Då smärtsensitivering främst påverkar smärtans sensoriskt-diskriminativa komponent framkommer en hypotes att samband föreligger mellan grad av smärtsensitivering och livskvalitet hos patienter med långvarig smärta. Då korrelation observerats mellan antal smärtande punkter på kroppen och livskvalitet i normalbefolkning (45, 46) ses ett behov av en analys för att undersöka om också graden av ökad smärtkänslighet korrelerar med livskvalitet, och vidare analysera hur variablerna samvarierar. Intressant vore också att utreda hur förhållandet mellan grad av smärtkänslighet och antal smärtande punkter påverkar livskvalitet hos patienter med långvarig smärta, och se om könsskillnader föreligger inom variablerna. Det finns enligt författarens vetskap inga tidigare studier som studerat detta, varför också en kunskapslucka kan ses.

Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka graden av samband mellan smärtkänslighet och livskvalitet hos patienter med långvarig smärta samt se om könsskillnad föreligger i dessa variabler mellan män och kvinnor.

Frågeställningar

1. I vilken grad skiljer sig livskvalitet mätt med EQ-5D, smärtröskel och antal smärtsensitiserade punkter på kroppen mätt med tryckalgometer mellan män och kvinnor med långvarig smärta?
2. I vilken grad samvarierar smärtröskel för tryck mätt med tryckalgometer till livskvalitet mätt med EQ-5D hos patienter med långvarig smärta?
3. I vilken grad samvarierar antalet smärtsensitiserade punkter på kroppen mätt med ett successivt stegrande tryck av 10kPa/s upp till 400kPa, applicerat med tryckalgometer över 1cm² på kroppen, till livskvalitet mätt med EQ-5D hos patienter med långvarig smärta?
4. Vilken av smärtsensitiseringsfaktorerna smärtröskel mätt med tryckalgometer respektive antal smärtsensitiserade punkter på kroppen mätt med tryckalgometer har

högst förklaringsvärde för livskvalitet mätt med EQ-5D hos patienter med långvarig smärta?

MATERIAL OCH METOD

Studiedesign

Studien är en tvärsnittsstudie med en korrelerande design. Detta för att studien ämnar undersöka skillnader mellan män och kvinnor och sambandet mellan variabler genom att statistiskt analysera korrelation av inhämtad data. Datan som ska analyseras har insamlats löpande i och med sedvanligt patientarbete sedan 2003-03-04, och är för varje patient

Patienter som inkluderades i studien har tidigare blivit utredda inom primärvården och därefter remitterats från läkare till smärtkliniken Bragée Kliniker, Stockholm. Patienterna var äldre än 18 år och hade långvarig smärta (smärta > 3mån). Patienter exkluderades om de ej uppfyllde inklusionskriterierna eller om ofullständigt data förelåg vid dataanalysen.

Urvalsstorleken uppsteg till initialt till 1576 patienter, med databortfall från 299 av dessa till följd av avsaknad av komplett ifyllda EQ-5D formulär, vilket resulterade i att 1275 patienter inkluderades i den slutgiltiga dataanalysen.

Inklusionskriterier:

- Ålder \geq 18 år.
- Smärta har närvarat > 3mån
- Har tidigare blivit utredd inom primärvården.
- Remitterats från läkare till smärtklinik.

Exklusionskriterier:

- Patienter där ofullständig data av intresse förelåg som kontrollerades innan utförande av dataanalys, avseende EQ-5D-index, AP och MST.

Genomförande

Själva datainsamlingen utfördes mellan 2003-03-04 till 2015-01-20 och existerar i Bragée Klinikens elektroniska patientjournal (medidoc), eller som sparade dokument i pappersformat som ett led i den normala patientverksamhetens journalföring, och består av mätningar av smärtkänslighet mätt med en tryckalgotometer, ifyllda EQ-5D formulär som mått på livskvalitet

samt uppgifter om kön och ålder. Datainsamlingen/undersökningarna, utfördes på klinik av vård- och rehabpersonal med mångårig erfarenhet av undersökningar utav smärtpatienter. Samtliga undersökningsbedömare har genomgått utbildning i Good Clinical Practice, och därigenom lärt sig hur kliniska studier bäst designas, utförs, överses, analyseras och rapporteras så att datan förblir riktig och trovärdig, och försökspersonernas rättigheter, integritet och anonymitet skyddas (55).

Datainsamlingsmetoder

Tryckalgotometer

Data i form av smärtekänslighet har uppmätts ifrån 18 standardiserade punkter på kroppen (56), mätt med en tryckalgotometer av modellen Somedic Algometer (57). Se bilaga 2 för specifik punktlokalisering. Trycket som utövades med tryckalgotometern applicerades över 1cm² area på kroppen, och ökade successivt med en hastighet av 10 kPa/s upp till när patienten upplevde smärta, vilket definierades som smärtröskeln. Ett tryck <200kPa/cm², eller <2kg/cm², brukar användas vid diagnostisering av s.k. "tenderpoints", och om trycket orsakar smärta kan resultatet tolkas som att smärtekänsligheten är kraftigt ökad i det testade området. Upplevd smärta vid tryck <400kPa/cm² är rekommenderat värde vid diagnostisering av fibromyalgi (27), vilket användes som tröskelvärde för att räkna antalet smärtsensitiserade punkter på kroppen (AP). Data om minsta uppmätta smärtröskeln för tryck för respektive individ (MST) användes också i dataanalysen.

Tryckalgotometern har visat på god validitet och reliabilitet för att mäta smärtröskeln över muskler (58).

EQ-5D

"EuroQol - five dimension – health questionnaire" (EQ-5D) är ett internationellt erkänt generiskt självskattningsformulär som mäter just livskvalitet och är översatt till svenska (59). Instrumentet täcker in fem dimensioner av livskvalitet: 1) Rörlighet; 2) Hygien; 3) Huvudsakliga aktiviteter; 4) Smärtor/besvär; 5) Oro/nedstämdhet. I formuläret skattas på en 3-gradig skala allvarlighetsgraden av respektive dimension, vilket innebär att EQ-5D täcker in 3⁵=243 unika hälsotillstånd (59). Bestämda populationsspecifika värden för de 243 hälsotillstånden existerar och benämns i litteratur som "Value sets", varav 148 av dessa hälsostadier har blivit värderade för svenska befolkningen (60). Detta innebär att EQ-5D är ett

populationsspecifikt validerat instrument (61). Frågeformuläret är även reliabilitet-testat för befolkningen i Storbritannien och för patienter med reumatoid artrit (62, 63). Vidare innefattar EQ-5D också en visuell analog skala i formuläret i form av en linje, där slutpunkterna är markerade med bästa tänkbara hälsostadiet och sämsta tänkbara hälsostadiet. Se Bilaga 1 för frågeformuläret i sin helhet.

Resultat från ifyllda EQ-5D formulär sammanställs i denna studie enligt följande exempel: 11233, där den första siffran representerar skattad allvarlighetsgrad av första dimensionen ”Rörlighet” och sista siffran den femte dimensionen ”Oro/nedstämdhet”. Vidare beräknas ett fixerat hälsovärde (Value set), även kallat EQ-5D-index, baserat på det sammanställda resultatet, i korrelation till hur normalbefolkningen i Storbritannien uppskattar värdet i skillnad mellan olika skalsteg på EQ-5D (61, 64). Detta för att kompletta value sets ännu inte existerar för den svenska befolkningen, och befolkningen i Storbritannien anses vara relativt homogen i förhållande till den svenska, varför också tidigare studier på svensk befolkning använt brittiska EQ-5D value sets. Brittiska EQ-5D-index ligger inom spannet -0,594 (sämst livskvalitet) till 1 (bäst livskvalitet), där 0 = livskvalitet om man vore död (64).

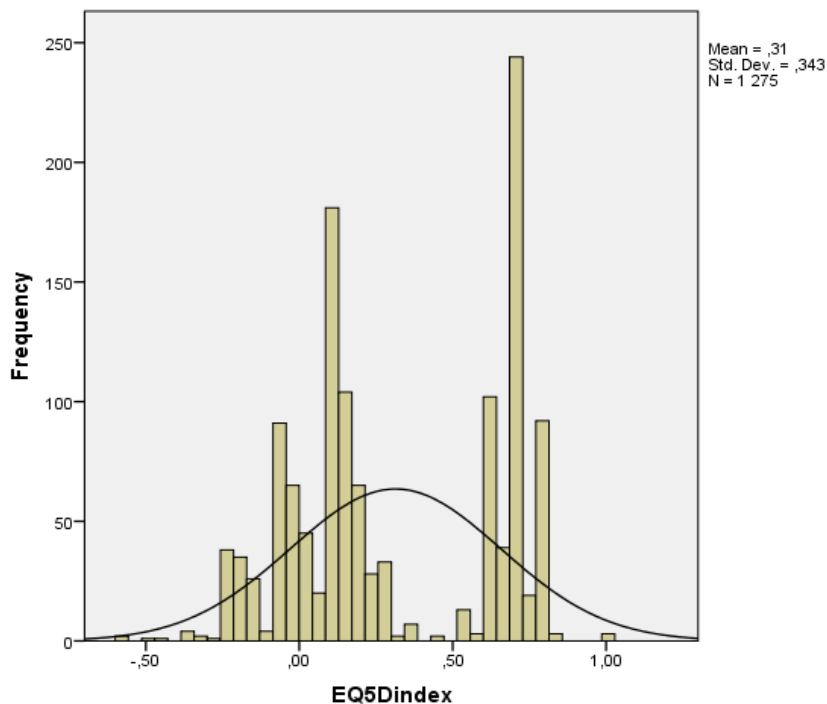
Databearbetning

Datan extraherades manuellt och systematiskt och sammanställdes sedan i ett Excel dokument i avidentifierad form av huvudansvarig läkare och doktorand Björn Bragée. Dataanalys utfördes därefter i statistikprogrammet IBM SPSS Statistics, Version 20, där demografisk data utvanns, normalkurvor studerades och själva dataanalysen utfördes av författaren för att sedan vidare analyseras och därefter redovisas i avidentifierad och säkerställd form.

Data om smärtröskel, mätt med en tryckalgotometer som har en absolut nollpunkt, tolkades som kvotdata liksom data om antal sensiterade punkter på kroppen, varav båda hanterades som oberoende variabler tillsammans med ålder och kön. Beroende variabeln i studien, EQ-5D skattningarna konverterades till fixerade hälsovärden, ses som intervalldata. Ofullständig data hanterades genom att manuellt radera data från dessa patienter innan vidare analys, vilket räknades som patientbortfall. Deskriptiv statistik användes för att extrahera demografisk data. Data om smärtröskel, antal smärtpunkter och EQ-5D-index var ej normalfördelad och redovisas därför i medianvärde och interkvartiler. Det sågs även att en bimodal fördelning förelåg i datan för EQ-5D-index, visuellt till liknelse av två subgrupper, en grupp med dålig livskvalitet under 0.4, och en grupp med bättre livskvalitet över 0.55 (se figur 1). För att

undvika missvisande dataanalyser hanterades den bimodala fördelningen genom att dikotomisera EQ-5D-index datan med ett bestämt cut-off värde av 0.5 på EQ-5D index, baserat på studier som definierat 0.5 som gränsen för under vilken patienter har dålig livskvalitet (65, 66). Försök gjordes även att utröna om könsskillnader förelåg via visuell subgruppsanalys i spridningsdiagram samt med oberoende t-test. Eftersom normalfördelning ej förelåg användes icke parametrisk statistik i form av Spearmans rangkorrelationskoefficient för kontrollera för multikollinjäritet mellan de två oberoende variablerna. En korrelation av $R = -0,519$ observerades, vilket bedömdes som acceptabelt för att utföra regressionsanalys utan att få godtyckliga resultat, i och med den stora studiepopulationen (67). Korrelation förelåg även mellan EQ-5D-index och ålder ($r = 0,162$, $p = 0,000$). Linjärt samband kunde ej observeras mellan beroende och icke beroende variabler, varför binär logistisk regressionsanalys användes för att besvara frågeställningarna, då datan ej uppfyllde kriterier för antaganden om linjär regression (68). Hosmer & Lemeshow test applicerades för att se hur bra modellen passade datan. Statistisk signifikans nivå sattes till $\alpha \leq 0,05$.

Figur 1. Histogram över urvalsfordelningen av EQ-5D-index värden med inritad normalkurva.



Etiska aspekter

Studien är sedan 2009-11-23 godkänd av regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (Projektnummer/identitet: BB 2009:1) och uppfyller därmed kriterier enligt Helsingforsdeklarationen (69).

Patienterna skyddas genom sedvanlig patientförsäkring och ansvarsförsäkring. Inga direkta hälsorisker kan ses med att sammanställa och redovisa resultat av undersökningar och frågeformulär. Då patientmaterialet som inhämtas och redovisas kommer från ca 1500 patienter, är aidentifierat och består av allmänna undersökningsvärden, anses risken för integritetskränkning som liten, varför heller inte samtycke om deltagande i studien inhämtats från patienter retrospektivt. Patienterna kan också begära att felaktiga journaluppgifter korrigeras. Redovisning av data vid presentationer och i publikationer kommer för samtliga patienter att ske på statistisk gruppnivå, alternativt i kodad form så att anonymitet säkerställs gentemot alla, med undantag av huvudansvarig läkare.

Studien finansieras helt av Bragée Klinikens egna resurser och inga externa ekonomiska medel eller gåvor har tagits emot till att bedriva forskningen.

RESULTAT

Beskrivning av undersökningsgruppen och skillnader mellan män och kvinnor

Demografisk data från de 1275 patienterna som genomgick dataanalys kan utläsas i tabell 1. Majoriteten av patienterna var kvinnor (76,9 %) och medelåldern var 52,9 år. Medianen (Min-Max) för MST var 72 (6-404), och 18 (0-18) för AP. Oberoende T-test visade på att män hade statistiskt signifikant högre medelvärdet inom den oberoende variabeln MST (16,83; $p=0,000$; 95 % CI: 9,609–24,053) och lägre medelvärde inom AP (-1,2; $p=0,000$; 95 % CI: -1,628–795) än kvinnor, se tabell 1 för ytterligare skillnader.

Tabell 1. Medelålder, medianvärde av antal uppmätta smärtpunkter på kroppen, minsta uppmätta smärtröskel och EQ-5D-index, uppdelat i kön.

| Variabel | Kvinnor (n=980) | Män (n=295) | p-värde för könsskillnader i medelvärde | Totala urvalet (n=1275) |
|--|---------------------------|---------------------------|---|-------------------------------|
| Ålder (år), <i>Medelvärde (SD)</i> | 52,3 (14,5) | 55,0 (15,3) | 0,007 * | 52,9 (14,7) |
| Minsta uppmätta smärtröskeln (kPa), <i>Median (IQR) max-min</i> | 71 (61) 6-402 | 84 (72) 6-404 | 0,000 * | 74 (64) 6-404 |
| Antal sensitiserade punkter ≤ 400 kpa, <i>Median (IQR) max-min</i> | 18 (3) 0-18 | 16 (5) 0-18 | 0,000 * | 18 (4) 0-18 |
| EQ-5D-index, <i>Median (IQR) max-min</i> | 0,19 (0,65) - 0,59–1,0 | 0,20 (0,60) - 0,59–1,0 | 0,197 is | 0,19 (0,64) - 0,59–1,0 |

Signifikant P-värde: *= $<0,05$; is = icke signifikant.

Samband mellan hälsorelaterad livskvalitet och smärtröskel respektive antal sensitiserade punkter

Låga korrelationer förelåg mellan EQ-5D-index och MST (Spearman's rang korrelations koefficient $r = 0,16$, $p = 0,000$) och EQ-5D-Index och AP ($r = -0,107$, $p = 0,000$). En måttlig korrelation förelåg mellan MST och AP ($r = -0,54$, $p = 0,000$).

Smärtsensitiseringsfaktorernas förklaringsvärde för hälsorelaterad livskvalitet

Binär logistisk regressionsanalys visade att kön, MST och AP inte kunde predicera utfall av HRL i form av EQ-5D-index hos patienter med långvarig smärta med statistisk signifikans. Ålder visade på statistiskt signifikant odds ratio för att predicera HRL i form av EQ-5D-index hos patienter med långvarig smärta. Förklaringsvärde för AP var (OR: 0,975, $p=0,245$) och för MST (OR: 1,002, $p=0,155$). Summering av binär logistisk regressionsanalys kan utläsas i tabell 2.

Hosmer & Lemeshow test utföll i ett χ^2 - värde av 8,8557, $p = 0,381$. Modellen predicerade 8,1 % av urvalet med livskvalitet $\geq 0,51$ och 94,1 % med livskvalitet $\leq 0,51$.

Tabell 2. Binär logistisk regressionsanalys som visar sannolikheten att oberoende variablerna ålder, kön, minsta smärtröskel och antal smärtsensitiserade punkter på kroppen förklarar variation av livskvalitet mätt med EQ-5D-Index.

| | Sannolikhet att påverka livskvalitet skattat med EQ-5D-Index | | |
|--------------------|--|---------------------------|----------|
| Oberoende variabel | Odds ratio | (95% konfidens intervall) | p-värde |
| Ålder | 1,011 | (1,003 – 1,019) | 0,005 * |
| Kön | 1,039 | (0,793 – 1,361) | 0,779 is |
| MST | 1,002 | (0,999 – 1,004) | 0,155 is |
| AP | 0,975 | (0,933 – 1,018) | 0,245 is |

Nagelkerke $R^2 = 2\%$; Signifikant P-värde: $* = < 0,05$; is = icke signifikant.

DISKUSSION

Resultatsammanfattning

Resultatet i denna studie indikerar på att minsta uppmätta smärtröskel (MST) eller antal smärtsensitiserade punkter på kroppen (AP) inte samvarierar nämnvärt med hälsorelaterad livskvalitet (HRL), mätt med EQ-5D-index för patienter med långvarig smärta. Statistiskt signifikanta könsskillnader förelåg inom prediktorerna ålder, AP och MST i urvalet, men kunde inte observeras för hälsorelaterad livskvalitet (HRL) mätt med EQ-5D-index.

Resultatdiskussion

Könsskillnader för EQ-5D-index, smärtröskel och antal smärtsensitiserade punkter på kroppen

Könsskillnaderna avseende medelvärde av AP som observerades i denna studie ($-1,2$, $p = 0,000$) står i linje med andra studier som redovisat könsskillnader mellan män och kvinnor i en studiepopulation med patienter med kronisk smärta ($-1,17$, $p < 0,001$) (70).

Könsskillnaderna som noterades för MST i denna studie liknar könsskillnaderna som observerades i en studie från 2007. Studien utfördes dock på friska individer utan initial smärta (71). De små skillnaderna i EQ-5D-index medelvärden mellan män och kvinnor som förelåg i denna studie återkommer även i generella populationsstudier (72, 73), vilket kan indikera på att specifika genusskillnader i EQ-5D-index värden för patienter med kronisk smärta är marginell. Författaren har vidare inte lyckats hitta några artiklar med liknande urval

som denna studie för att kunna bekräfta det aktuella resultatet gällande könsskillnader för MST och EQ-5D-index, eller samvariationen mellan MST och EQ-5D-index. Flera studier visar ändå smärtupplevelser skiljer sig mellan män och kvinnor. Bartley & Fillingim (74) drar slutsatsen i en systematisk litteraturöversikt från 2013 att kvinnor har högre grad av smärtsensitivitet än män, i enlighet med resultaten från denna studie. Författarna ifrågasatte dock att smärtans allvarlighetsgrad skulle skilja sig män och kvinnor emellan. Mogli (75) drar samma slutsats gällande smärtsensitivitet i en litteraturöversikt från 2012, och argumenterar vidare att en mängd faktorer kan förklara denna genus skillnad.

Samvariation mellan MST, AP och EQ-5D

Baserat på resultatet kan en möjlig nollhypotes att livskvalitet mätt med EQ-5D samvarierar med MST och AP inte förkastas. Resultaten blir motstridiga med tidigare studier som undersökt associationer mellan antal smärtområden (AS) på kroppen och HRL eller faktorer som kan tänkas påverka livskvalitet. En norsk populationsstudie av Kamaleri et. al (70) från 2008 analyserade data från 2926 individer och fann starka linjära samband mellan AS, övergripande hälsa, psykologisk hälsa och sömnkvalitet. Lacey et. al (51) undersökte i en tvärsnittsstudie data från 13 986 individer, där resultatet visade att HRL minskar när AS ökar. Studier har dessutom observerat samband mellan AS, nedsatt arbetsförmåga (50) och funktionsförmåga (76), som skulle kunna tänkas påverka livskvalitet. Det ska noteras att inga av de ovannämnda studierna använde EQ-5D-Index som variabel, vilket kan tänkas ha bidragit till ett annat utfall (77, 78), underlättat dataanalys (79) och möjliggjort att antaganden om linjär regression uppfylldes (68).

Förklaringsvärde av MST och AP för livskvalitet

Om man utgår från studiens fjärde frågeställning så kan till synes AP ha ett högre förklaringsvärde jämfört med MST. Vid närmare analys av odds ratio för respektive prediktor kan det ses att skalstegen är väldigt olika för AP och MST, vilket är viktigt att ha med i beräkning för att se det kliniska förklaringsvärdet av resultaten. Betydelsen av resultatet kan dock ifrågasättas då inga av prediktorerna kunde uppvisa statistiskt signifikant odds ratio med förbestämd α satt till 5 %. En isländsk studie från 2014 uppvisat högre odds ratio mellan mental hälsa och livskvalitet hos patienter med kronisk smärta, jämfört med prediktorerna i den aktuella studien. I studien, utförd av Bjornsdottir et. al (80) framkom flertalet faktorer som påverkar den mentala hälsan för män respektive kvinnor, däribland stress, depression och

sömnsvårigheter. Statistisk signifikans redovisades dock inte i resultatet. Den mentala hälsan kan i sig tänkas falla inom ramarna för smärtans kognitiva komponent.

Bakomliggande faktorer som kan ha påverkat resultatet

Sammanlagt 93,4% av urvalet i denna studie hade ≥ 11 AP, och det kan därför misstänkas att många av patienterna hade diagnosen fibromyalgi, något studien inte kontrollerade för. Ett av diagnoskriterierna för patienter med fibromyalgi är uppmätt smärtkänslighet för applicerat tryck $< 400\text{Kpa}$ över 11 utav 18 standardiserade punkter på kroppen (81). Procentandelen av misstänka fibromyalgidiagnoser är därmed i den aktuella studien tämligen hög för att kunna anses vara representativt för studiepopulationen i fråga (9). Denna möjliga snedfördelning av smärtpatienter kan tänkas bero på att smärtpatienter med störst besvär och låg livskvalitet, som exempelvis fibromyalgi (10, 50), blir remitterade till smärtmottagningar, medan smärtpatienter med mindre besvär vanligen hänvisas till andra instanser som anses vara tillräckliga för att ge adekvat vård och omhändertagande. En annan förklaring till det höga antalet AP hos urvalet är att patienter med kronisk smärta i stor omfattning utvecklar generaliserad smärta i kroppen, vilket Schliessbach et al observerade i en studie från 2013 inträffade med en incidens av 35.5 % (13). I aktuella studien fattades det också data om urvalets olika kulturer, etniciteter och socioekonomiska grupper, som alla setts kunna påverka upplevelsen av smärta och därmed resultatet (14-17). Könsfördelningen i urvalet ansågs vara representativt då kroniska smärtpatienter är överrepresenterade av kvinnor (74, 75), speciellt inom patientgruppen fibromyalgi (). Det ska tydliggöras att fibromyalgi sedan 2010 fått nya diagnoskriterier, för vilka andelen män blir högre än tidigare, dock kvarstår den tydliga överrepresentationen av kvinnor (81). Åldersfördelningen i föreliggande studie stämmer också överens med den höga åldersprevalens som observerades av Kinge et. al (9) i en studie från 2015.

Även fast MST och AP kan ifrågasättas gällande förklaringsvärde för livskvalitet mätt med EQ-5D-Index hos patienter med långvarig smärta, kan förklaringsvärdet av smärtans sensoriskt-diskriminativa komponent inte uteslutas. Studier har bland annat observerat att smärtans intensitet kan samvariera med livskvalitet hos kroniska smärtpatienter. En ny studie från 2015 som studerade relationen mellan fysisk aktivitet och livskvalitet hos patienter med kronisk ländryggssmärta kom fram till att arbetskapacitet och smärtintensitet bidrog till att förklara 35 % av variansen i HRL hos patienterna (82). Lendrem et. al (66) fick fram liknande

resultat i en studie där urvalet hade Sjögrens syndrom och smärtintensitet ($\beta = -0,361$; $p < 0,001$) förklarade 34 % av variansen i livskvalitet hos urvalet ($R^2 = 0,340$).

Implikationer för fysioterapi

Studiens resultat bör tolkas med försiktighet då flertalet bakomliggande, okontrollerade faktorer kan ha påverkat resultatet, men tyder på att smärtröskel och smärtans utbredningsområde inte nämnvärt påverkar livskvaliteten hos patienter med kronisk smärta. Om så är fallet kan undersökningar av dessa parametrar tänkas vara av ringa betydelse för patienten i fråga vid utvärdering efter en behandlingsperiod. Författaren anser ändå att undersökningarna borde utföras enligt rekommendationer, fast i diagnostiskt syfte, då viktig information om central sensitisering kan framkomma, vilket sin tur kan styra fysioterapeuten rätt i sitt val av lämplig behandling.

Metoddiskussion

Den logistiska regressionsmodellen i föreliggande studie hade ett förklaringsvärde på 2 % till variansen i livskvalitet och lyckades endast predicera 8,1 % av de som hade en livskvalitet $\geq 0,51$ och klassificerade hela urvalet korrekt med en precision av 59,1 %. Modellen ansågs ändå passa datan i och med ett icke signifikant Hosmer & Lemeshow test där p-värdet var 0,381. Då datan från EQ-5D-index visade på bimodal fördelning och data från de oberoende variablerna ej var normalfördelade kan detta ha påverkat resultatet. Det är ett sedan tidigare känt faktum att data i form av EQ-5D-index kan utfalla i bimodal fördelning, likt två subgrupper (79). Problemet med icke normalfördelad EQ-5D-index data hanterades ändå med ett cut-off värde. Vidare närvarade ett databortfall av 19 % till följd av avsaknad av patientdata om EQ-5D-index, MST eller AP, vilket hanterades manuellt genom att exkludera all data om patienten från studien. En måttlig korrelation mellan prediktorerna AP och MST kan också ha påverkat resultatet, men bedömdes som tillräckligt låg för att inte utfalla i godtyckliga resultat i och med det aktuella urvalets storlek (67).

Styrkan med studien anses vara det stora patientmaterialet, då EQ-5D-index benägenhet till att slå ut i bimodal fördelning förutspåddes innan studien, och subgruppsanalyser kräver större urval för att minska risken för typ-II fel. En annan styrka är att samtliga datainsamlare hade genomgått utbildning i Good clinical practice och var väl erfarna i datainsamlingsmetoden, då det ingick och skedde i deras sedvanliga patientarbete. Studien ansågs inte heller innebära några risker för patienterna i och med att datan hanterades,

analyserades och presenterades i avidentifierad form, och samtliga patienter fick genomgå behandling efter undersökningar. Vidare stämde fördelningen av kön och ålder överens med studiepopulationen ämnade undersöka.

Den största svagheten med studien är EQ-5D-index datans bimodala fördelning som försvårade dataanalysen och gör att resultatet kan ifrågasättas. En till viktig svaghet är att studien är av tvärsnittsdesign, och därav kan kausala samband inte förklaras. Studien hade också brist på demografisk data av intresse, exempelvis tid med smärta, diagnos, etnicitet, socioekonomiska grupperingar och olika kulturer, då dessa faktorer kan tänkas påverka analyserade prediktorer. Subgruppsanalyser skulle kunna ha utförts, exempelvis för olika åldrar, men bedömdes ej vara lämpligt då studien ämnade studera hela befolkningen med kronisk smärta. Datan inhämtades ifrån endast en smärtklinik, och kan därför ifrågasättas att vara representativt för hela studiepopulationen i fråga.

KONKLUSION

Resultatet i studien pekar på att könsskillnader föreligger mellan män och kvinnor avseende MST och AP, men inte för EQ-5D-index. Förklaringsvärdet för MST och AP som prediktorer för HRL mätt med EQ-5D-index hos kroniska smärtpatienter var mycket lågt vilket indikerar att andra faktorer hade större betydelse för livskvalitet i den aktuella gruppen. Mätningar av smärtröskel och antal smärtsensitiserade områden på kroppen föreslås ske i diagnostiskt syfte för att hjälpa fysioterapeuter att välja behandlingsmetod, snarare än i utvärderingssyfte då AP och MST sannolikt inte är meningsfulla för patienterna själva.

TILLKÄNNAGIVANDE

Förts och främst riktas ett stort tack ansvarig smärtläkare på Bragée Kliniker och doktorand på Karolinska Institutet, Björn Bragée, för ett gediget och tidskrävande arbete med att inhämta och sammanställa all data som gjort detta projekt möjligt, liksom för att författaren gavs möjlighet att använda datan i denna uppsats. Vidare tack går till samtliga vårdgivare på Bragée Kliniker som utfört datainsamlingen, och till Med. Dr. Bo-Christer Bertilson på Karolinska Institutet som samordnat kontakter och tillsammans med smärtläkare Björn Bragée hjälpt till att diskutera fram frågeställningar till den aktuella studien och agerat ämneshandledare.

REFERENSER

1. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(14):8538-42.
2. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
3. Norrbrink C LT, Molin B, et al. Om Smärta – ett fysiologiskt perspektiv. Lund: Studentlitteratur; 2010.
4. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2006 Contract No.: SBU-rapport nr 177/1.
5. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *The Clinical journal of pain*. 1993;9(3):174-82.
6. Brevik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain*. 2006;10(4):287-333.
7. Catala E, Reig E, Artes M, Aliaga L, Lopez JS, Segu JL. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *European journal of pain*. 2002;6(2):133-40.
8. Duenas M, Salazar A, Ojeda B, Fernandez-Palacin F, Mico JA, Torres LM, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain medicine*. 2015;16(4):811-22.
9. Kinge JM, Knudsen AK, Skirbekk V, Vollset SE. Musculoskeletal disorders in Norway: prevalence of chronicity and use of primary and specialist health care services. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:75.
10. Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *International journal of clinical practice*. 2008;62(1):115-26.
11. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical rheumatology*. 2007;26(4):465-73.
12. English B. Neural and psychosocial mechanisms of pain sensitivity in fibromyalgia. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*. 2014;15(2):530-8.

13. Schliessbach J, Siegenthaler A, Streitberger K, Eichenberger U, Nuesch E, Juni P, et al. The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *European journal of pain*. 2013;17(10):1502-10.
14. Bates MS, Edwards WT, Anderson KO. Ethnocultural influences on variation in chronic pain perception. *Pain*. 1993;52(1):101-12.
15. Bates MS, Rankin-Hill L. Control, culture and chronic pain. *Social science & medicine*. 1994;39(5):629-45.
16. Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: do biology, psychology, and culture matter? *Pain medicine*. 2012;13(4):522-40.
17. Alabas OA, Tashani OA, Johnson MI. Effects of ethnicity and gender role expectations of pain on experimental pain: a cross-cultural study. *European journal of pain*. 2013;17(5):776-86.
18. Robinson ME, Wise EA, Gagnon C, Fillingim RB, Price DD. Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2004;5(2):77-82.
19. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends in cognitive sciences*. 2003;7(5):197-200.
20. Dannecker EA, Price DD, Robinson ME. An examination of the relationships among recalled, expected, and actual intensity and unpleasantness of delayed onset muscle pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2003;4(2):74-81.
21. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
22. Vierck CJ, Jr. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain*. 2006;124(3):242-63.
- 23.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993;52(3):259-85.
24. Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Central hypersensitivity in chronic pain: mechanisms and clinical implications. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2006;17(2):287-302.
25. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(3):465-80.

26. Stålnacke BB, E.; Hansen, ER.; et al. Smärtanalys och diagnossättning vid kroniska smärtor inom specialiserad smärtvård. 2014.
27. Fischer AA. Algometry in the daily practice of pain management. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 1997;8(2):151-63.
28. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Paul L. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review. *European journal of pain*. 2013;17(3):299-312.
29. Schatman M. *Interdisciplinary Chronic Pain Management: International Perspectives*. International Association for the Study of Pain, 2012 Contract No.: 7.
30. SBU. Rehabilitering vid långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2010 Contract No.: SBU-rapport nr 198.
31. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547-55.
32. Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KM, Bohlmeijer ET. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2011;152(3):533-42.
33. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:Cd007407.
34. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(12):2041-56.
35. Gross A, Kay TM, Paquin JP, Blanchette S, Lalonde P, Christie T, et al. Exercises for mechanical neck disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:Cd004250.
36. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3):Cd000335.
37. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:Cd010884.
38. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd003786.

39. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):Cd006853.
40. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? Pain physician. 2012;15(3 Suppl):Es205-13.
41. Lannersten L, Kosek E. Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. Pain. 2010;151(1):77-86.
42. Kosek E, Ekholm J. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction. Pain. 1995;61(3):481-6.
43. Kirby K, Dunwoody L, Millar R. What type of service provision do patients with chronic pain want from primary care providers? Disability and rehabilitation. 2009;31(18):1514-9.
44. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychological bulletin. 2007;133(4):581-624.
45. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. Research in developmental disabilities. 1995;16(1):51-74.
46. McHorney CA. Health status assessment methods for adults: past accomplishments and future challenges. Annual review of public health. 1999;20:309-35.
47. Picavet HS, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(6):723-9.
48. Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. Health and quality of life outcomes. 2008;6:8.
49. Di Venere D, Corsalini M, Stefanachi G, Tafuri S, De Tommaso M, Cervinara F, et al. Quality of life in fibromyalgia patients with craniomandibular disorders. The open dentistry journal. 2015;9:9-14.
50. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM, Bruusgaard D. Does the number of musculoskeletal pain sites predict work disability? A 14-year prospective study. European journal of pain. 2009;13(4):426-30.

51. Lacey RJ, Belcher J, Rathod T, Wilkie R, Thomas E, McBeth J. Pain at multiple body sites and health-related quality of life in older adults: results from the North Staffordshire Osteoarthritis Project. *Rheumatology*. 2014;53(11):2071-9.
52. Alok R, Das SK, Agarwal GG, Tiwari SC, Salwahan L, Srivastava R. Problem-focused coping and self-efficacy as correlates of quality of life and severity of fibromyalgia in primary fibromyalgia patients. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2014;20(6):314-6.
53. Boccard SG, Fitzgerald JJ, Pereira EA, Moir L, Van Hartevelt TJ, Kringelbach ML, et al. Targeting the affective component of chronic pain: a case series of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex. *Neurosurgery*. 2014;74(6):628-35; discussion 35-7.
54. Ejlertsson G. *Statistik för hälsovetenskaperna*. 2 uppl ed. Lund: Studentlitteratur; 2012.
55. Use ICoHoTRfRoPfh. ICH Harmonised Tripartite Guideline – Guideline for good clinical practice E6 (R1). 1996.
56. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):160-72.
57. AB S. Algometer – Ett stöd vid diagnos och uppföljning av smärtor i muskler och leder.
58. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*. 1987;30(1):115-26.
59. Oemar M OM. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2013.
60. Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LA, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014;23(2):431-42.
61. Dolan P, Roberts J. Modelling valuations for Eq-5d health states: an alternative model using differences in valuations. *Medical care*. 2002;40(5):442-6.
62. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *British journal of rheumatology*. 1997;36(5):551-9.

63. van Agt HM, Essink-Bot ML, Krabbe PF, Bonsel GJ. Test-retest reliability of health state valuations collected with the EuroQol questionnaire. *Social science & medicine*. 1994;39(11):1537-44.
64. Rolfson O, Karrholm J, Dahlberg LE, Garellick G. Patient-reported outcomes in the Swedish Hip Arthroplasty Register: results of a nationwide prospective observational study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2011;93(7):867-75.
65. Versteegh M, Rowen D, Brazier J, Stolk E. Mapping onto Eq-5 D for patients in poor health. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8(1):141.
66. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, Bowman S, Price E, Pease CT, et al. Health-related utility values of patients with primary Sjogren's syndrome and its predictors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1362-8.
67. Maxwell SE. Sample size and multiple regression analysis. *Psychological Methods*. 2000;5(4):434-58.
68. Casson RJ, Farmer LD. Understanding and checking the assumptions of linear regression: a primer for medical researchers. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2014;42(6):590-6.
69. Association WM. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
70. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM, Benth JS, Bruusgaard D. Number of pain sites is associated with demographic, lifestyle, and health-related factors in the general population. *European journal of pain*. 2008;12(6):742-8.
71. Garcia E, Godoy-Izquierdo D, Godoy JF, Perez M, Lopez-Chicheri I. Gender differences in pressure pain threshold in a repeated measures assessment. *Psychology, health & medicine*. 2007;12(5):567-79.
72. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.
73. Bernert S, Fernandez A, Haro JM, Konig HH, Alonso J, Vilagut G, et al. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(5):750-8.
74. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(1):52-8.

75. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature reviews Neuroscience*. 2012;13(12):859-66.
76. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM, Bruusgaard D. Localized or widespread musculoskeletal pain: does it matter? *Pain*. 2008;138(1):41-6.
77. Sorensen J, Linde L, Ostergaard M, Hetland ML. Quality-adjusted life expectancies in patients with rheumatoid arthritis--comparison of index scores from EQ-5D, 15D, and SF-6D. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(2):334-9.
78. Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, Busschbach J. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ*. 2004;13(9):873-84.
79. Ranström J RO, Löfvendahl S, et al. EQ-5D – Ett svårtolkat instrument för kliniskt förbättringsarbete. *Läkartidningen*. 2011:1707-8.
80. Bjornsdottir SV, Jonsson SH, Valdimarsdottir UA. Mental health indicators and quality of life among individuals with musculoskeletal chronic pain: a nationwide study in Iceland. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2014;43(5):419-23.
81. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(2):568-75.
82. Schaller A, Dejonghe L, Haastert B, Froboese I. Physical activity and health-related quality of life in chronic low back pain patients: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:62.

Bilaga 1

EQ-5D

Hälsoenkät

Svensk version

(Swedish version)

Markera, genom att kryssa i en ruta i varje nedanstående grupp (så här) , vilket påstående som bäst beskriver Ditt hälsotillstånd i dag.

Rörlighet

Jag går utan svårigheter

Jag kan gå men med viss svårighet

Jag är sängliggande

Hygien

Jag behöver ingen hjälp med min dagliga hygien, mat eller påklädning

Jag har vissa problem att tvätta eller klä mig själv

Jag kan inte tvätta eller klä mig själv

Huvudsakliga aktiviteter (*t ex arbete, studier, hushållssysslor, familje- och fritidsaktiviteter*)

Jag klarar av mina huvudsakliga aktiviteter

Jag har vissa problem med att klara av mina huvudsakliga aktiviteter

Jag klarar inte av mina huvudsakliga aktiviteter

Smärtor/besvär

Jag har varken smärtor eller besvär

Jag har måttliga smärtor eller besvär

Jag har svåra smärtor eller besvär

Oro/nedstämdhet

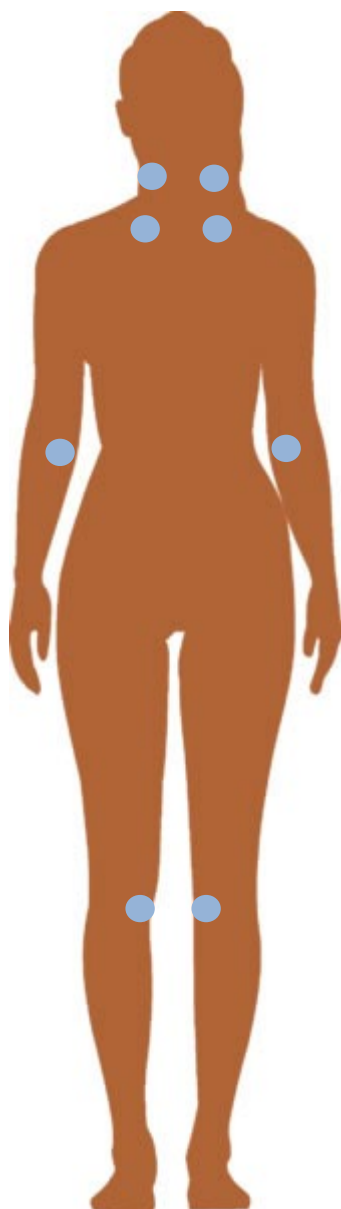
Jag är inte orolig eller nedstämd

Jag är orolig eller nedstämd i viss utsträckning

Jag är i högsta grad orolig eller nedstämd

Bilaga 2. Mätpunkter på kroppen där trycket applicerades med tryckalgonometer.

Framsida



Baksida

