

Zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) voor fibromyalgie?

Referentie

Gendreau RM, McCracken LM, Williams DA, et al. Self-guided digital behavioural therapy versus active control for fibromyalgia (PROSPER-FM): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404:364-74. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00909-7

Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in vergelijking met digitale psycho-educatie en symptoomregistratie veilig en werkzaam om de symptomen van fibromyalgie na 12 weken behandeling te verlichten bij personen tussen 22 en 75 jaar?

Achtergrond

Fibromyalgie is een chronische pijnandoening die vaak gepaard gaat met slaapproblemen, vermoeidheid, angst, depressie en concentratie- en geheugenstoornissen (ook wel fibrofog genoemd) (1). Wereldwijd komt fibromyalgie voor bij ongeveer 2,7% van de bevolking (1). Verschillende richtlijnen en andere EBP-bronnen benadrukken een individuele aanpak bij de behandeling van fibromyalgie. Ze bevelen als eerste keus een niet-medicamenteuze behandeling aan, indien nodig aangevuld met het voorschrijven van medicatie (2,3). In Minerva hebben we reeds meerdere medicamenteuze behandelingen voor fibromyalgie besproken. Zo bleek uit twee aparte Cochrane systematische reviews dat pregabaline en duloxetine in vergelijking met placebo werkzaam zijn voor de behandeling van pijn bij fibromyalgie (4-7). Met uitzondering van amitriptyline op korte termijn bleken antidepressiva minder effectief te zijn voor de behandeling van pijn, maar bij depressieve symptomen kunnen ze echter wel overwogen worden (8-11). Ook niet-medicamenteuze behandelingen voor fibromyalgie kwamen aan bod in Minerva. In een RCT werd aangetoond dat telefonische cognitieve gedragstherapie (CGT), conditietraining of beiden toevoegen aan gebruikelijke zorg een gunstig effect had op subjectieve verbetering van de gezondheid, maar niet op andere criteria zoals QALY (12,13). Acceptance and Commitment Therapy (ACT) is een recentere vorm van CGT waarbij de focus ligt op acceptatie, mindfulness en leren omgaan met klachten in plaats van deze proberen te veranderen. Symptoomvermindering is vaak een secundair gevolg van deze aanvaarding. Eerdere RCT's suggereerden reeds dat ACT werkzaam kan zijn bij fibromyalgie (14-16). Maar gezien de huidige technologische vooruitgang is het ook interessant om te bekijken of zelfgeleide digitale ACT eveneens werkzaam kan zijn voor fibromyalgie (17).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- men rekruteerde deelnemers via een studie-specifieke website, sociale media, doorverwijzingen van patiëntenorganisaties en elektronische patiëntendossiers op 25 Amerikaanse onderzoekslocaties
- inclusiecriteria: volwassenen tussen 22 en 75 jaar met een diagnose van fibromyalgie volgens de 2016 ACR classificatie criteria*
- exclusiecriteria: personen met andere pijnandoeningen die interfereren met het inschatten van veranderingen in symptomen van fibromyalgie; medische of psychiatrische aandoeningen die een veilige deelname verhinderen of interfereren met de therapietrouw of de uitkomstmeting

- potentiële deelnemers moesten na screening een inlooperperiode van 6 tot 35 dagen doorlopen waarbij ze gedurende minstens 4 dagen de applicatie moesten openen en minstens 2 metingen uitvoeren; tijdens deze metingen moest er een pijnscore zijn van 4 tot 9 op een 11-puntenschaal en een score van 35 tot 80 op de **Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R)**
- uiteindelijke inclusie van 275 personen met een mediane leeftijd van 49,0 (IQR: 41,0-57,0) jaar, waarvan 257 vrouwen (93%) en de meerderheid witte personen (83%); de meest gebruikte concomitante medicatie was duloxetine (14-21%) en in mindere mate gabapentine (10-13%); de meest toegepaste niet-medicamenteuze behandelingen waren massage (7%), yoga (5%) fysiotherapie (4%) en acupunctuur (1-4%).

* 2016 ACR classificatie criteria:

1. Gegeneraliseerde pijn, gedefinieerd als pijn in minstens 4 van de 5 lichaamsgebieden
2. Symptomen zijn minstens 3 maanden op een gelijkaardig niveau aanwezig
3. 'widespread pain index' (WPI) score ≥ 7 op 19 en 'symptom severity scale' (SSS) score ≥ 5 op 12 of WPI 4-6 en SSS ≥ 9
4. Een diagnose fibromyalgie kan samen voorkomen met andere aanwezige diagnoses en sluit de aanwezigheid van andere klinische aandoeningen niet uit

(Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M A, et al. 2016 revisions to the 2010–11 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319-29)

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (fase 3) met twee parallelle studiegroepen:

- interventiegroep (n=140): smartphone-applicatie 'Stanza' voor digitale ACT bij fibromyalgie; Stanza werd ontwikkeld in samenwerking met psychologen en personen met fibromyalgie; deze applicatie bestaat uit 8 hoofdstukken met 42 sessies waarbij deelnemers ACT-vaardigheden aanleren, zoals aanvaarding, mindfulness, defusie*, waarden, psychologische flexibiliteit,.... ; daarnaast bevat de applicatie psycho-educatie en dagelijkse oefeningen; elke dag wordt een sessie van ongeveer 15-20 minuten aangeboden
- (actieve) controlegroep (n=135): smartphone applicatie met psycho-educatie en dagelijkse registratie van symptomen
- deelnemers uit beide groepen werden gevraagd de app 5-7 dagen per week te gebruiken gedurende 12 weken
- beide groepen mochten andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen verderzetten (gebruikelijke zorg), maar enkel wanneer er geen wijzigingen optraden op vlak van dosis en frequentie in de maand voor het einde van de studie.

* Gedachten zien als gedachten en niet meer dan dat (geen werkelijkheid); dat zorgt ervoor dat mensen afstand kunnen nemen van de gedachten, zich er niet mee vereenzelvigen en ze zelfs als uitdaging zien.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (op 12 weken): subjectief gevoel van minstens een minimale verbetering op de 7-punten **Patient Global Impression of Change (PGIC)**-schaal
- secundaire uitkomstmaten (wekelijks bevroegd):
 - functionele beperking door fibromyalgie (FIQ-R)
 - pijnintensiteit (0-10)
 - pijninterferentie (0-10)
 - slaapinterferentie (0-10)
 - vermoeidheid
 - slaapstoornissen
 - psychologische inflexibiliteit
 - **Committed Action Questionnaire**
 - depressieve symptomen
 - bruikbaarheid van de app

- ongewenste effecten en veranderingen in medicatie/therapie
- intention-to-treatanalyses.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - deelnemers uit de interventiegroep rapporteerden statistisch significant vaker een minimale verbetering dan deelnemers in de controlegroep (99 (71%) versus 30 (22%) deelnemers, of een verschil van 48,4%; $p < 0,0001$); ook voor personen met een sterke verbetering zag men een statistisch significant verschil ten voordele van de interventiegroep (verschil van 21%, $p < 0,0001$)
 - statistisch significant meer deelnemers uit de controlegroep dan de interventiegroep gaven aan een verslechtering te ervaren (24% versus 5%, $p < 0,0001$)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significante verschillen voor alle secundaire uitkomstmaten in het voordeel van de interventiegroep (*zie tabel*)
 - statistisch significante verbetering in de interventiegroep versus de controlegroep op de FIQ-R, pijnintensiteit en pijninterferentie begon reeds vanaf week 3 en het verschil tussen beide groepen werd daarna steeds groter
 - geen ongewenste effecten gerelateerd aan de interventies in beide groepen
 - geen verschil in de mate waarop de sessies gevolgd werden (therapietrouw).

Tabel. Verschil in secundaire uitkomstmaten tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Uitkomstmaat	Verschil (95% BI)	Effectgrootte	p-waarde
FIQ-R			
Totaal	-8,0 (-10,98 tot -5,10)	0,65	<0,0001
Domein: functioneren	-5,5 (-8,64 tot -2,29)	0,40	0<0008
Domein: algemene impact	-2,5 (-3,48 tot -1,52)	0,59	<0,0001
Domein: symptomen	-7,4 (-10,15 tot -4,65)	0,62	<0,0001
20% of meer verbetering (klinisch relevant)	22,6% (11,3 tot 33,8)		<0,0001
Pijnintensiteit	-0,7 (-1,09 tot -0,28)	0,40	0,0010
Pijninterferentie	-0,7 (-1,18 tot -0,30)	0,39	0,0011
Slaapinterferentie	-0,5 (-0,96 tot 0,00)	0,24	0,0488
Vermoeidheid	-3,2 (-4,69 tot -1,73)	0,51	<0,0001
Slaapstoornissen	-2,0 (-3,35 tot -0,66)	0,35	0,0036
Psychologische inflexibiliteit	-4,7 (-6,71 tot -2,70)	0,54	<0,0001
Committed Action Questionnaire	1,9 (0,80 tot 3,02)	0,40	0,0008
Depressieve symptomen	-3,5 (-4,97 tot -2,03)	0,55	<0,0001

Besluit van de auteurs

Digitale ACT was veilig en werkzaam in vergelijking met registratie van symptomen voor het behandelen van fibromyalgie bij volwassen patiënten.

Financiering van de studie

Swing Therapeutics.

Belangenconflicten van de auteurs

Diverse auteurs hadden financiële banden met Swing Therapeutics.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is goed opgezet. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. De randomisatie gebeurde op een degelijke manier. Gezien de aard van de interventie

was het niet mogelijk om deelnemers te blinderen voor het type applicatie dat ze kregen. Ze werden echter wel geblindeerd met betrekking tot de hypotheses die met de interventies verbonden waren. Zo kregen ze te horen dat ze door middel van randomisatie toegewezen zouden worden aan 1 van 2 potentieel werkzame therapieën voor fibromyalgie. Performance en sociale wenselijkheid bias kon hierdoor beperkt worden.

De auteurs voerden een a priori powerberekening uit. Er was een steekproefgrootte van 180 deelnemers nodig om met een power van 90% een verschil van 0,49 (effectgrootte) op de FIQ-R (functionele beperking door fibromyalgie) te kunnen detecteren. Voor de subjectieve verandering op de PGIC-schaal berekenden ze dat er voor een interim analyse 90 deelnemers nodig waren om met een power van 92% een verschil van 40% te kunnen detecteren (60% voor de interventiegroep versus 20% voor de controlegroep). Er werden uiteindelijk 275 deelnemers gerandomiseerd, waardoor er dus voldoende power was om verschillen op zowel de FIQ-R als de PGIC aan te tonen. Het is wel opmerkelijk dat de steekproefgrootteberekening in de eerste plaats werd uitgevoerd op basis van de FIQ-R en niet op basis van de PGIC. Deze laatste wordt nochtans als primaire uitkomstmaat naar voor geschoven. Een verklaring hiervoor vinden we in het oorspronkelijke protocol. Blijkbaar waren de auteurs initieel vertrokken van twee primaire uitkomstmaten, namelijk subjectief gevoel van verandering op de PGIC en functionele beperking op de FIQ-R. Na discussie met de FDA werd dit blijkbaar aangepast.

Onderzoekers van de sponsor hebben meegewerkt aan het studieprotocol, de dataverzameling en -analyse, de interpretatie van de resultaten en het nakijken van het manuscript. Swing Therapeutics (de sponsor) is een commerciële instantie die wetenschappelijk onderbouwde digitale therapieën ontwikkelt. Aangezien Swing Therapeutics er baat bij heeft dat de applicatie wetenschappelijk onderbouwd wordt en dus ook verkocht kan worden, heerst er een zweem van belangenvermenging. Dat wordt trouwens transparant meegedeeld in het artikel.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen statistisch significante effecten van de digitale ACT-interventie in vergelijking met de controlegroep op zowel primaire als secundaire uitkomstmaten. De auteurs definiëren bovendien op voorhand dat een reductie van 20% of meer in functionele beperking door fibromyalgie (FIQ-R) klinisch relevant is. Zo zien we dat er naast het statistisch significante verschil ook een verschil bestaat van 22,6% tussen beide groepen in het aantal mensen dat een verbetering van 20% of meer ervaart. Maar, zoals hoger vermeld bleef functionele beperking door fibromyalgie uiteindelijk niet behouden als primaire uitkomstmaat. Voor de uiteindelijk gekozen primaire uitkomstmaat ‘subjectieve verbetering’ rapporteren de auteurs tussen beide groepen een verschil van 21% in aantal personen met een sterke verbetering op de subjectieve 7 puntenschaal. Een combinatie van subjectieve verbetering en functionele beperking (zoals in het oorspronkelijke protocol voorzien) was nochtans klinisch relevant geweest omdat er dan meer objectieve symptomen of functionele beperkingen gecombineerd worden met de subjectieve ervaring van de deelnemer. Beide zijn immers belangrijk bij het overwegen van behandelingen. De resultaten komen overeen met de resultaten van een eerdere RCT over een ACT-groepsbehandeling. ACT was effectiever dan wachtlijstcontrole en farmacologische behandeling op korte termijn (na behandeling en na 3 maanden) en op lange termijn (na 6 maanden) in het verminderen van functionele beperkingen, pijncatastrofering, angst, depressie en subjectieve pijn, en in het vergroten van de acceptatie van pijn en van de levenskwaliteit (16). In deze studie koos men FIQ-R trouwens als primaire uitkomstmaat.

Positief voor de extrapolatie is dat deelnemers tijdens de studie andere behandelingen mochten voortzetten, met als voorwaarde dat de dosis en de frequentie niet veranderden tijdens het verloop van de studie. Daardoor sluit de studie meer aan bij de realiteit, omdat mensen meer dan waarschijnlijk andere behandelingen zullen combineren met het gebruik van de app. Toch moeten enkele zaken mee in rekening worden gebracht die de extrapoleerbaarheid zullen bemoeilijken. Ten eerste zien we ondanks de randomisatie significant meer cognitieve symptomen (vaak beschreven als ‘fibrofog’, inclusief concentratieproblemen, geheugenproblemen en mentale traagheid) in de controlegroep. Dat zou tot een overschatting van de resultaten geleid kunnen hebben. Voor personen met cognitieve stoornissen kan het namelijk moeilijker zijn om zelfgeleide digitale ACT-therapie te volgen. ACT bevat namelijk ook aspecten zoals aandachtstraining en cognitieve oefeningen. Omdat

de deelnemers in de interventiegroep minder cognitieve problemen hadden, was het voor hen misschien makkelijker de ACT-oefeningen uit te voeren dan in een reële situatie het geval zal zijn. We kunnen dus niet inschatten in hoeverre de applicatie haalbaar en doeltreffend zal zijn voor personen met meer cognitieve problemen. Ten tweede selecteerden de onderzoekers een therapietrouwe groep deelnemers in de periode tussen screening en baseline. Deelnemers moesten de app minstens op 4 dagen openen en minstens 2 registraties voltooien. Het is dus niet zeker of dezelfde resultaten bereikt zullen worden wanneer deze drempel van deelname niet bereikt wordt. Ten slotte worden deelnemers in deze studie slechts 12 weken opgevolgd. Om te weten wat de werkzaamheid van deze applicatie is op langere termijn hebben we studies met een langere follow-up nodig.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn omtrent chronische pijn wordt benadrukt dat vroegtijdige identificatie van chronische pijn en een individueel zorgplan gestoeld op de noden van de patiënt cruciaal zijn (18). Daarbij is een multidisciplinaire aanpak aanbevolen. Met betrekking tot niet-medicamenteuze behandelingen, wordt onder andere aangeraden om CGT te overwegen (GRADE 2C). Over ACT of digitale zelfhulp wordt niets specifiek gezegd. In de Europese richtlijnen van de European League Against Rheumatism (EULAR) omtrent de behandeling van fibromyalgie spreekt men over zwakke evidentie voor CGT en multicomponente behandelingen (3). Over zelfhulp en ACT wordt ook hier niets gezegd.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) bij volwassenen met fibromyalgie positieve effecten heeft op vlak van subjectief gevoel van verbetering, functioneren, pijn, vermoeidheid, depressieve symptomen en ACT-vaardigheden zoals psychologische flexibiliteit. Deze studie selecteerde echter een therapietrouwe populatie waardoor het onduidelijk is in hoeverre de resultaten haalbaar zijn in de praktijk. Studies met een bredere inclusie en een langere follow-up zijn zeker nodig om het reële effect van de interventie correct in te schatten.

Referenties zie website.