

Litteratur

1. Michel MC, Peters SLM. Role of serotonin and noradrenalin in stress urinary incontinence. *BJU Int* 2004;suppl 1:23-30.
2. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:40-8.
3. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of north american women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003;170:1259-63.
4. Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004;111:1-9.
5. Millard RJ, Moore K, Rencken R et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93:311-8.
6. Lose G, Andersen JT, Nielsen JB et al. Udredning og behandling af urininkontinens i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2001;163[suppl 1].

Hvorledes skal ADHD/DAMP behandles? Har vi det endelige svar?

En kritisk gennemgang af MTA-studiet

Læge Line Hansen & professor Per Hove Thomsen

Århus Universitetshospital,
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) er en klinisk diagnose baseret på en række adfærds karakteristika: hyperaktivitet, impulsivitet og opmærksomhedsforstyrrelse. Epidemiologiske undersøgelser fra USA indikerer en prævalens på 3-6%, og denne høje forekomst samt det faktum, at ADHD rammer personer tidligt i livet, understreger nødvendigheden af gode behandlingsmetoder. I USA har man de seneste ti år set en markant stigning i forbruget af centralstimulerende stoffer i behandlingen af ADHD. I Danmark har vi oplevet en tilsvarende tendens med en næsten tredobling i forbruget af methylphenidat (Ritalin) fra 1.072 personer i 1997 til 2.899 i 2002 [1]. Dette har fra flere sider vakt bekymring og skabt debat, ikke mindst fordi vi i Danmark traditionelt er meget forsigtige, når det gælder medicinering af psykiske lidelser, særligt hos børn.

På baggrund af denne udvikling synes det at være relevant at gennemgå dele af den nyere forskning, der er med til at sætte dagsordenen, når det gælder behandlingen af ADHD. Denne artikel har til formål at give en beskrivelse af: »The multimodal treatment study of children with ADHD« (MTA), der med sin størrelse og omfang af mange anses for at være det mest betydningsfulde for den fremtidige behandling af ADHD [2-4].

Baggrund

MTA-studiet er sponsoreret af det amerikanske National Institute of Mental Health, NIMH, og er baseret på et samarbejde

mellem seks forskellige universitetshospitaler og centre i USA og Canada. I hidtidige studier er der påvist en kortsigtet effekt af medikamentel behandling og adfærdsterapi i behandlingen af ADHD (< 4 måneder) [2].

Ved valg af behandlingsformer i studiet fokuserede man på tre med allerede dokumenteret effekt: adfærdsterapi, medikamentel behandling med centralstimulerende stoffer og en kombination af de to. Desuden valgtes *community care* til en kontrolgruppe. Medikamentel behandling var et naturligt førstevalg, idet der forelå en ganske omfattende dokumentation for dens effekt [5]. Alligevel fandt man, at der også var plads til adfærdsterapi i behandlingen. Dette skulle ses på baggrund af, at den medikamentelle behandling ikke afhjælperte alle symptomer, der er forbundet med ADHD.

Man havde en forestilling om, at man vha. psykosociale tiltag kombineret med medicin kunne ramme en bredere vifte af symptomer og dermed være med til at ændre den dårlige fremtidsprognose, der ofte er forbundet med ADHD i form af øget kriminalitet, stofmisbrug og manglende uddannelse. Samtidig ville man teste, om der var en effekt af adfærdsterapi efter behandlingsophør, noget, som ikke er blevet påvist i behandling med medicin, og som yderligere ville fremhæve terapiens betydning [5].

Metoder og materialer

Studiet forløb over 14 måneder. I alt 579 børn diagnosticeret med ADHD (med forstyrrelse af såvel aktivitet som opmærksomhed) i alderen 7-9,9 år blev, som det fremgår af **Figur 1**, randomiseret til en af fire forskellige grupper, idet *community care* udgjorde en kontrolgruppe. Studiets udfald blev vurderet vha. en række parametre og blev rapporteret fra tre forskellige kilder, som det fremgår af **Tabel 1** [2].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Studiets fire grupper**Medikamentel behandling (M)**

Behandlingen begyndte med en 28-dages, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøgsperiode for at finde den rette dosis methylphenidat. I **Figur 2** beskrives antallet af børn i medikamentel behandling enten alene eller kombineret med terapi samt startdosis. Som en del af den medikamentelle behandling blev der hver måned afholdt et halvtimesmøde med en specialist, hvor man diskuterede og foretog eventuelle ændringer i dosis. Ud af de oprindelige 289 børn, som indgik i enten medicingruppen eller kombinationsgruppen, fik ved studiets ophør 212 børn fortsat methylphenidat, 39 fik anden medicin (primært dextroamfetamin), mens 38 deltagere slet ikke fik medicin (heraf 20, som fik seponeret medicin i begyndelsen og 18 i forløbet af studiet). I gruppen med medikamentel behandling var den gennemsnitlige dosis 37,7 mg/dag sammenlignet med 31,2 mg/dag i gruppen med kombineret medikamentel behandling og adfærdsterapi.

Adfærdsterapi (T)

MTA-studiets adfærdsterapi bestod af tre dele: en del var rettet mod forældrene, en anden del mod børnene, og i en tredje del inddrog man også skolen. Forældredelen bestod af 27 gruppesessioner og otte individuelle sessioner pr. familie. Man ønskede her primært at lære forældrene specifikke adfærdstrategier, så de blev bedre i stand til at magte barnet med ADHD. Behandlingen, der var rettet mod børnene, bestod af en sommerskole, hvor man gjorde brug af intensiv terapi. Man forsøgte vha. et belønningssystem at ændre børnenes uhensigtsmæssige adfærd og få dem til at følge et sæt veldefinerede sociale spilleregler. Skoleterapidelen bestod dels af

10-16 møder med lærerne, hvor man fokuserede på adfærdstyring, og 12 uger med en deltidsansat hjælper, der arbejdede direkte med barnet. Hen mod slutningen af forsøgsperioden aftog intensiteten i terapien, og i de fleste tilfælde blev den enten helt stoppet eller reduceret væsentligt.

Kombineret behandling (K)

Børnene, der var i kombineret behandling, modtog både adfærdsterapi og medikamentel behandling som beskrevet ovenfor. De to behandlingsformer blev dog integreret, så der foregik en udveksling af informationer mellem terapeuterne og de ansvarlige for den medikamentelle behandling.

Community care (CC)

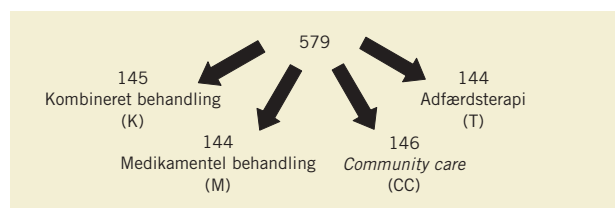
Man fandt det uetisk at indføre en placebo gruppe, og i stedet randomiserede man til *community care* (de foranstaltninger, som det omgivende samfund typisk tilbyder et barn med ADHD). Det betød i praksis, at 67,4% af børnene i denne gruppe modtog medikamentel behandling via praktiserende læge, men der var her tale om mindre doser end i MTA-studiet, da den gennemsnitlige daglige dosis var på 22,6 mg/dag.

Resultater

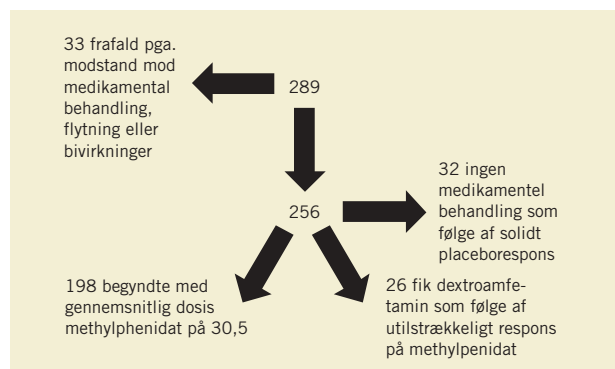
I alle fire grupper så man en signifikant forbedring i ADHD-symptomerne, dog med den største ændring i den kombinerede gruppe og i gruppen med medikamentel behandling, som var signifikant forskellig fra de to andre grupper. Der var dog ingen signifikant forskel de to grupper indbyrdes.

I studiet havde man opstillet tre hovedspørgsmål, som man ønskede besvaret:

1. Hvilken effekt har langtidsmedicinering (M) og adfærdsterapi (T) sammenlignet med hinanden? Man fandt, at medicin alene var signifikant bedre end adfærdsterapi i forhold til reduktion af ADHD-symptomer. Der var dog ingen forskel mellem de to grupper inden for andre parametre (Tabel 1).
2. Får man yderligere effekt ved at anvende kombinationen af adfærdsterapi og medicinering (K)? Der var ikke signifikant forskel mellem kombinationsbehandling og medicin alene inden for de undersøgte parametre. Sammenlignet med adfærdsterapi var kombinationsbehandling signifikant bedre i forhold til ADHD-symptomer, internaliserende symptomer, aggressiv adfærd og akademiske færdigheder.
3. Hvilken effekt har den systematiske, intensive behandling i MTA-studiet sammenlignet med community care (CC)? Både medicin og kombinationsbehandling var signifikant bedre end community care i forhold til ADHD-symptomer. Adfærdsterapi viste sig ikke at være forskellig fra community care, hvad angår ADHD-symptomer. Hvad angår øvrige parametre var medicin og adfærdsterapi kun bedre end community care inden for et parameter hver



Figur 1. Randomisering af patienterne.



Figur 2. Undersøgelsens udfald.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Table 1. Medicinsk behandling (M), adfærdsterapi (T), kombinationsbehandling (K) og *community care* (CC) sammenlignet parvist for at besvare de tre hovedspørgsmål i studiet.

Udfaldsparametre Mål og kilder	M vs. T (p-værdi)	K vs. M og K vs. T (p-værdi)	K vs. CC, M vs. CC og T vs. CC (p-værdi)
<i>ADHD-symptomer, uopmærksomhed</i>			
Lærere	M>T (0,001)	K ^a M K>T (0,005)	K>CC (0,001) M>CC (0,001) T ^a CC
Forældre	M>T (0,001)	K ^a M K>T (0,001)	K>CC (0,001) M>CC (0,001) T ^a CC
<i>Hyperaktivitet/impulsivitet</i>			
Lærere	M ^a T	K ^a M K ^a T	K>CC (0,001) M>CC (0,001) T ^a CC
Forældre	M>T (0,001)	K ^a M K>T (0,001)	K>CC (0,001) M>CC (0,001) T ^a CC
Observatør i klasselokalet	M ^a T	K ^a M K ^a T	K ^a CC M ^a CC T ^a CC
<i>Aggressiv adfærd, ODD-aggressivitet</i>			
Lærere	M ^a T	K ^a M K ^a T	K>CC (0,004) M>CC (0,004) T ^a CC
Forældre	M ^a T	K ^a M K>T (0,001)	K>CC (0,002) M ^a CC T ^a CC
Observatør i klasselokalet	M ^a T	K ^a M K ^a T	K ^a CC M ^a CC T ^a CC
<i>Internaliserende symptomer</i>			
<i>SSRS-internaliserende</i>			
Lærere	M ^a T	K ^a M K ^a T	K ^a CC M ^a CC T ^a CC
Forældre	M ^a T	K ^a M K>T (0,001)	K>CC (0,001) M ^a CC T ^a CC
<i>MASC</i>			
Barn	M ^a T	K ^a M K ^a T	K ^a CC M ^a CC T ^a CC
<i>Sociale færdigheder SSRS</i>			
Lærere	M ^a T	K ^a M K ^a T	K>CC (0,001) M ^a CC T ^a CC
Forældre	M ^a T	K ^a M K ^a T	K>CC M>CC T ^a CC
<i>Forældre-barn-relation</i>			
Forældre	M ^a T	K ^a M K ^a T	K>CC (0,003) M ^a CC T>CC (0,005)
<i>Akademiske færdigheder</i>			
Barn	M ^a T	K ^a M K>T	K>CC M ^a CC T ^a CC

a) angiver at der ved sammenligning ikke er fundet signifikant forskel.

SSRS: Social Skills Rating System. MASC: Multidimensional Anxiety Scale for Children.

ODD: Oppositionel adfærdsforstyrrelse. >: Bedre end.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

(hhv. sociale færdigheder og forælder-barn-relationer). I modsætning hertil var kombinationsbehandling overlegen inden for flere non-ADHD-parametre (aggressiv adfærd, internaliserende symptomer, forælder-barn-relationer, sociale færdigheder og akademiske færdigheder) [2].

MTA-studiets konklusion mht. behandling af ADHD

Gruppen bag studiet konkluderer på baggrund af MTA-studiets resultater, at mange børn med ADHD-diagnosen ikke behøver adfærdsterapi, hvis de tilbydes en nøje overvåget medikamentel behandling. Dette skal ses i lyset af, at man ikke fandt signifikant forskel mellem kombineret og medikamentel behandling i studiet [2].

Betydningen af det faktum, at børnene, der var i kombinationsbehandling, fik en lavere dosis medicin end gruppen i medikamentel behandling, var ifølge gruppen uklar. Det kan have betydning, idet bivirkninger sædvanligvis er dosisrelaterede, men det var umuligt at besvare dette spørgsmål med det valgte design. Siden er der analyseret yderligere på studiets data, og de oprindelige konklusioner er blevet udbygget. Man finder her, at børn med ADHD responderer forskelligt på behandling afhængig af komorbiditet. Det viser sig f.eks., at undergruppen af børn med ADHD og angst behandles lige så effektivt med adfærdsterapi alene som med kombineret eller medikamentel behandling [6]. En anden undergruppe med ADHD og oppositionel adfærdsforstyrrelse (ODD) eller anden adfærdsforstyrrelse (CD) samt ADHD uden komorbiditet responderer bedst på medikamentel behandling, mens undergruppen med ADHD kombineret med ODD/CD og angst drager mest nytte af den kombinerede behandling [7].

Diskussion

MTA-studiet har ikke for alvor kunnet understøtte et alternativ til den rent medikamentelle behandling. Flere forholder sig dog kritisk til dette og hævder, at der fortsat findes en afgørende forskel mellem kombineret og medikamentel behandling, man har bare ikke været i stand til at påvise disse pga. svagheder i studiets design. Kritikken kan inddeles i flg. punkter:

1. Ingen placebo-gruppe: Man fandt det ikke forsvarligt at inkludere en placebo-gruppe i studiet, da effekten af behandling med adfærdsterapi eller medicin var veldokumenteret. Derfor valgte man i stedet at sammenligne med en *community care*-gruppe. Denne gruppe modtog relativt meget behandling, idet 70% i gruppen fik centralstimulerende stoffer, dog i en gennemsnitlig mindre dosis end gruppen, der fik medikamentel behandling. Samtidig var der også en vis brug af adfærdsterapi, dog uden professionel rådgivning. Man har efterfølgende udspurgt forældre og lærere om brugen af adfærdsstrategier ved et af undersøgelsescentren i studiet, og her har hele 90% gjort brug af disse. En

tilsvarende heterogenitet ses dog også i terapigruppen, hvor man var ude af stand til at fastholde 25% udelukkende med terapi og derfor valgte at inkludere medicin. Dette gør sammenligningen mellem adfærdsterapi og *community care* sværere, idet begge er blandede i deres behandlingskomponenter [8].

2. Ingen informations- og opmærksomhedsplacebogruppe: En sådan gruppe ses i et studium af *Abikoff & Hechtman*, hvor man sammenlignede kombinationen af behandling med centralstimulerende stoffer med hhv. informations-placebo og psykosociale interventioner [9]. Man fandt her ingen signifikant forskel mellem de to grupper. I et andet studie af *Barkley* fandt man signifikant om end begrænset effekt af terapi sammenlignet med informations- og opmærksomhedsplacebo [10]. Det samme kunne gælde for MTA-studiet, således at den effekt, man ser af adfærdsterapien, ikke kun skyldes selve terapien, men også at man retter fokus mod barnet med ADHD og dets forældre.
3. Ophør af adfærdsterapi: En anden kritik af MTA-studiet retter sig mod, at terapien ophørte inden forsøgets afslutning. Den mest intensive behandlingsperiode lå allerede 4-6 måneder inden studiets afslutning, og ved dets ophør var der typisk gået flere måneder siden barnets sidste kontakt med en terapeut [8].

Man fik hermed vist, at adfærdsterapi har en effekt flere måneder efter ophør, men man kan diskutere, om effekten ikke havde været større, hvis terapien var fortsat med uforandret intensitet gennem hele studiets forløb. Til sammenligning har man i et korterevarende studium fundet signifikant større effekt af kombineret behandling end af medikamentel behandling, men adfærdsterapien var her aktiv ved forsøgets ophør [11-12].

Hvis man ser på udviklingen i behandlingen af ADHD, som den opridses i introduktionen, og på resultaterne fra MTA-studiet, må man forvente, at behandlingen med centralstimulerende stoffer vil vinde mere frem i kommende år. Hvilke konsekvenser bør resultaterne af MTA-studiet i øvrigt have for behandlingen af børn med ADHD i Danmark? I praksis er det reelle behandlingstiltag over for børn med ADHD i Danmark nærmest ækvivalent med den i MTA-gruppen beskrevne kombinationsbehandling. De fleste børn, som modtages til medikamentel behandling i speciallægeregi, har i forvejen - langt oftest via PPR-systemet (Pædagogisk Psykologisk Rådgivning) - fået iværksat specialpædagogiske tiltag, hvor man søger at kompensere for barnets ADHD-symptomer og eventuelle specifikke indlæringsvanskeligheder. I speciallægeregi vil den medikamentelle behandling yderligere blive suppleret med psykosociale tiltag (i form af rådgivning af familie og netværk samt yderligere pædagogisk vejledning). Den i MTA-studiet beskrevne *community care*-gruppe eksisterer stort set ikke i Danmark, idet der ikke er praksis for - og det af Sundhedsstyrelsens vejledende retningslinjer er frarådet - at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

praktiserende læger uden samråd med en speciallæge iværksætter medikamentel behandling med methylphenidat. Man må i studiet tolke *community care* som en ren medikamentel behandling foretaget i et regi af praktiserende læger uden nogen anden form for intervention af terapeutisk eller social karakter. Resultaterne af MTA-studiet viser klart, at medicin er essentiel i behandlingen af ADHD, og at den medikamentelle behandling viser sig overlegen i forhold til adfærdsterapi alene. Dette gælder både på kortere sigt (efter 12 måneder og 18 måneder) og efter 24 måneder. De børn, som modtages med ADHD til børnepsykiatrisk behandling, har ofte megen komorbiditet i form af Tourettes syndrom, oppositionel adfærdsforstyrrelse, angst, indlæringsvanskeligheder og depression. Analyserne fra MTA-studiet tyder på, at især børn med megen komorbiditet – og især angst og tristhed – i særdeleshed kan profitere af kombinationsbehandlingen frem for den medikamentelle behandling alene. Der findes fortsat, også efter MTA-studiet, uafklarede spørgsmål vedrørende behandlingen af ADHD. Dette gælder ikke mindst i forhold til den dårlige langtidsprognose, og hvilken type behandling der kan være med til at forbedre denne.

Korrespondance: Per Hove Thomsen, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital, Århus Universitetshospital, 8240 Risskov. E-mail: pht@buh.aaa.dk

Antaget: 6. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/forbrugsanalyse/ritalin/sept 2003
2. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86.
3. The MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal treatment study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. Pediatrics 2004;113:762-9.
4. The MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24 month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2004;113:754-61.
5. Wells KC, Pelham WE, Kotkin RA et al. Psychosocial treatment strategies in the MTA study: rationale, methods and critical issues in design and implementation. J Abnorm Child Psychol 2000;28:483-505.
6. The MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1088-96.
7. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:147-58.
8. Pelham WE. The NIMH multimodal treatment study for attention deficit hyperactivity disorder: just say yes to drugs alone? Can J Psychiatry 1999; 44:981-91.
9. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:802-11.
10. Barkley RA. Commentary on the multimodal treatment study of children with ADHD. J Abnorm Child Psychol 2000;28:595-9.
11. Carey WB. What the multimodal treatment study of children with attention deficit/hyperactivity disorder did and did not say about the use of methylphenidate for attention deficits. Pediatrics 2000;105:863-4.
12. Pelham WE, Schnedler RW, Bologna NC et al. Behavioral and stimulant treatment of hyperactive children; a therapy study with methylphenidate probes in a within-subject design. J Appl Behav Anal 1980;13:221-36.

Operativ behandling af knoglemetastaser i bækken og ekstremiteter

Overlæge Bjarne Hauge Hansen & overlæge Johnny Ø. Keller

Århus Sygehus, Sarkomcentret og Ortopædkirurgisk Afdeling

Resume

Introduktion: Vurderingen af prognosen for den enkelte patient er vigtig for valget af operativ procedure i behandlingen af knoglemetastaser. Formålet med operativ behandling er at bedre livskvaliteten ved at fjerne smerter og bevare et funktionelt niveau. Vi analyserede overlevelsen hos patienter med knoglemetastaser behandlet operativt på Århus Sygehus i perioden september 1999-marts 2003.

Materiale og metoder: En konsekutiv serie af 87 patienter fik foretaget 90 operationer for knoglemetastaser i bækken og ekstremiteter. 3% blev opereret for mere end en metastase. Karcinom fra bryst, prostata, nyre og lunge var de hyppigste primærtumorer.

Resultater: Overlevelsesraten var 0,35 efter et år. Ved univariat

analyse blev det påvist, at overlevelsen var relateret til køn, knoglelokalisering af metastasen, antal knoglemetastaser, tilstedeværelse af viscerale metastaser, Karnofsky-*performance*-score, primær kræfttype, tilstedeværelse af patologisk fraktur og præoperativ hæmoglobinværdi. Ved multivariat regressionsanalyse blev det påvist, at patologisk fraktur, hæmoglobinværdi <7,0 mmol/l og dårlig Karnofsky-*performance*-score var negative prognostiske faktorer. Brystkræft var den eneste uafhængige positive prognostiske faktor for overlevelse.

Diskussion: De fleste patienter med to eller tre uafhængige prognostiske faktorer har en ekstrem kort overlevelse, mens patienter uden negative prognostiske faktorer kan have en god prognose. Operative procedurer og rekonstruktioner, som minimerer risikoen for langtidskomplikationer bør vælges til patienter med en god prognose. Til patienter med en dårlig prognose bør der vælges så simple operationsmetoder som muligt.