

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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Knoglemetastaser er en svær komplikation til en kræftsygdom. På dette stadie er sygdommen dissemineret og i de fleste tilfælde uhelbredelig. I de senere år har der været tiltagende opmærksomhed på at forbedre den palliative behandling. Smertefulde knoglemetastaser behandles sædvanligvis med morfika eller lavdosisstråler [1]. I nogle tilfælde kan der også være effekt af hormonbehandling, kemoterapi og bifosfonater. Hvis der er fraktur eller truende fraktur, vil der ofte være indikation for operativ stabilisering eller rekonstruktion. Den operative behandling synes imidlertid ikke at kunne forbedre patientens overlevelse. Prævalensen af knoglemetastaser har vist en tendens til øgning på grund af forbedring i kræftbehandling, der øger overlevelsen [2]. Dette har medført øget behov for operativ behandling af metastatiske frakturer og truende frakturer. Formålet med operativ behandling er at

bedre livskvaliteten for den enkelte kræftpatient ved at fjerne eller reducere smerte samt fastholde eller forbedre det funktionelle niveau. En vurdering af den enkelte kræftpatients prognose er vigtig for valget af operativ procedure. Hidtidige rekommandationer vedrørende operativ behandling er baseret på retrospektive opgørelser fra enkelte institutioner [3-9]. De fleste studier vedrører enten metastaser i columna eller metastaser i ekstremiteter på grund af forskelle i morbiditet og behandling. I et forsøg på at forbedre prognosticeringen hos patienter med knoglemetastaser har vi prospektivt registreret og senere analyseret overlevelsen hos patienter, der er blevet behandlet operativt for knoglemetastaser i bækken og ekstremiteter på Århus Sygehus.

Materiale og metoder

Inklusionskriteriet for registrering var operation for knoglemetastase, myelom eller lymfom i bækken eller ekstremiteter. I perioden fra september 1999 til marts 2003 fik 87 patienter med en medianalder på 64 år udført 90 operationer for knoglemetastaser og blev fulgt prospektivt. Der var 50 (57%) mænd og 37 (43%) kvinder. Alle patienter blev registreret ved operationen og blev fulgt frem til november 2003 eller til mors. 3% af patienterne blev opereret for mere end en knoglemetastase. Hos disse patienter blev overlevelsen beregnet fra tidspunktet for den første operation. Som i andre undersøgelser var carcinom i bryst, prostata, nyre og lunge den hyppigste primærtumor (**Tabel 1**). 83% af patienterne havde mere end en kendt knoglemetastase på operationstidspunktet, og 32% havde kendt visceral metastase. Indikationen for operation var komplet fraktur hos 43% af patienterne og truende fraktur hos 57%. Størstedelen af operationerne var i femur (70%), mens 16% var i bækken, 9% i humerus og 4% i tibia. Treogfyrre (49%) af patienterne fik isat en protese og 37 (43%) blev behandlet med osteosyntese. 8% af patienterne fik komplikationer, hovedsagelig sårinfektion (seks patienter) og proteseluksationer (to patienter).

Det funktionelle niveau blev vurderet med Karnofsky-performance-score [10] som dårlig, moderat eller god.

Statistik

Overlevelsesserater efter operativ behandling blev estimeret med Kaplan-Meier-metoden. Univariat log-rank-testen blev anvendt til at identificere eventuelle prognostiske blandt de kliniske faktorer. Cox' regressionsanalysemodel blev brugt til at udregne den prognostiske påvirkning af forskellige kliniske faktorer på etårsoverlevelse. Der blev anvendt et signifikansniveau på $p < 0,05$. Analyserne er udført med SPSS-13 statistikprogram.

Resultater

På opgørelsestidspunktet er 65 ud af 87 (75%) patienter døde. Otteoghalvtreds patienter er døde på grund af kræftsygdommen, mens resten døde på grund af anden eller ukendt årsag.

Tabel 1. Univariat analyse af etårsoverlevelsen for forskellige kliniske faktorer hos de 87 opererede patienter.

Faktorer	Patienter		Overlevelsesrate	p-værdi
	n	%		
<i>Alder ved operation</i>				
0-65 år	44	51	0,43	-
< 65 år	43	49	0,27	-
<i>Køn</i>				
Mand	50	57	0,43	-
Kvinde	37	43	0,29	-
<i>Metastasebelastning</i>				
Solitær knogle	17	20	0,42	0,2
Multiple knogler	70	80	0,33	-
Ingen visceral metastase	59	68	0,39	0,1
Visceral metastase	28	32	0,25	-
<i>Primærtumor</i>				
Myelom	3	7	-	-
Lymfom	2	3	-	-
Brystkræft	33	38	0,51	0,2
Nyrekræft	8	9	0,40	-
Prostatakræft	11	13	0,27	0,2
Lungekræft	12	14	0,25	0,2
Andre	8	9	0,25	-
Ukendt	10	11	0,10	0,03
<i>Patologisk fraktur</i>				
Nej	37	43	0,47	0,01
Ja	50	57	0,25	-
<i>Lokalisering</i>				
Tibia	4	5	-	-
Pelvis	14	16	0,43	-
Femur	61	70	0,31	0,2
Humerus	8	9	0,50	-
<i>Karnofsky-score</i>				
God	4	5	-	-
Moderat	69	79	0,39	-
Dårlig	14	16	0,21	0,2
<i>Operationsmetode</i>				
Intern fiksering	43	49	0,43	-
Protese	37	43	0,33	-
Andre	7	8	-	-
<i>Hæmoglobin præoperativt</i>				
0-7 mmol/l	32	37	0,10	< 0,001
≥ 7mmol/l	55	63	0,51	-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

23% af patienterne døde inden for de første seks uger, og 45% inden for de første seks måneder. Etårsoverlevelsesraten for de 87 patienter var 0,35 (Figur 1). Alder og køn og operationsmetode var ikke relateret til overlevelse.

Univariatanalysen viste, at etårsoverlevelsen var relateret til køn, knoglelokalisering af metastasen, antal knoglemetastaser, tilstedeværelse af viscerale metastaser, Karnofsky-performance-score, primær kræfttype, tilstedeværelse af patologisk fraktur og præoperativ hæmoglobin værdi (Tabel 1). Patienter med solitær knoglemetastase havde en høj overlevelsesrate, mens patienter med viscerale metastaser havde den laveste. Patienter med bryst- eller nyrekræft havde en høj overlevelsesrate, mens patienter med prostatakræft, lungekræft, ukendt eller anden kræft havde en lav overlevelse. Patienterne med myelom og lymfom var i så lille et antal, at det ikke var muligt at foretage analyser.

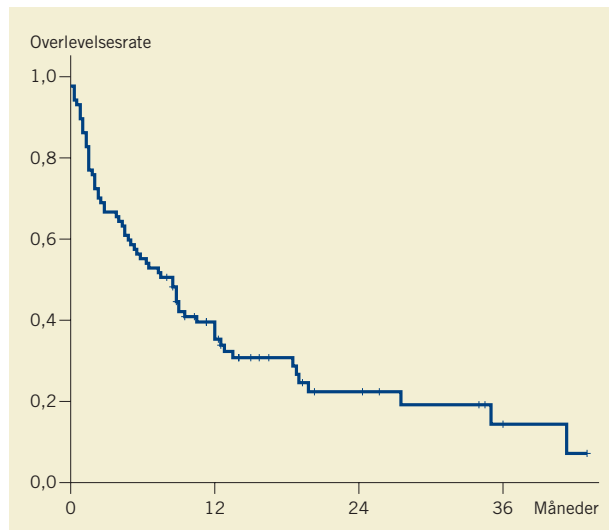
Multivariat regressionsanalysen var baseret på kliniske faktorer, som var prognostiske for etårsoverlevelse ved univariatanalysen. Analysen selekterede patologisk fraktur, præoperativ hæmoglobin værdi <7 mmol/l og dårlig Karnofsky-score som uafhængige negative prognostiske faktorer for overlevelse. Brystkræft var en positiv prognostisk faktor (Tabel 2).

Diskussion

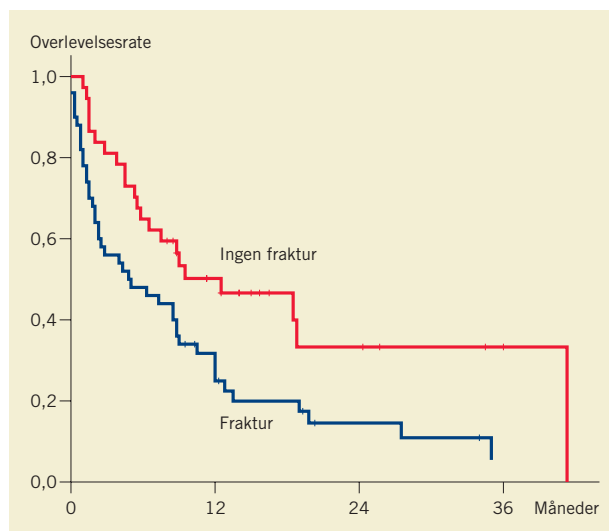
Efter operation for den første knoglemetastase er patientens prognose dårlig. En etårsoverlevelse på 0,35 i vores materiale ligger i underkanten af, hvad der beskrives i litteraturen, nemlig mellem 0,30 og 0,54 [3, 7, 11-13]. De forskellige overlevelsesrater kan forklares med patientselektion, uens fordeling af primær kræfttype og uens operationsindikationer.

Operation for en patologisk fraktur i femur kan give umiddelbar smertereduktion og bedrer muligheden for patientpleje og gangfunktionen. Patienter opereret for knoglemetastase i bækkenet, næsten altid i acetabularområdet, havde en tendens til bedre overlevelse end patienter opereret for metastaser i femur. Sådanne patienter er selekterede, idet de ikke har et så udtalt behov for operation, som patienter med en patologisk fraktur i femur (Tabel 1).

Det er tidligere vist, at patienter med myelom og lymfom samt nyre- og brystkræft har en bedre prognose [5, 7, 8, 11, 14-



Figur 1. Overlevelsesraten for de 87 operativt behandlede patienter var 0,35 efter et år, 0,22 efter to år og 0,14 efter tre år.



Figur 2. Etårsoverlevelsesraten for patologisk fraktur var 0,25 og 0,47 for ingen fraktur. $p = 0,005$.

Tabel 2. Multivariat analyse af prognostiske faktorer for overlevelse.

	Koefficient	Standard-deviation	p-værdi
<i>Negative faktorer</i>			
Patologisk fraktur	0,42	0,15	0,005
Dårlig Karnofsky-score	1,16	0,39	0,003
Hæmoglobin < 7 mmol/l	1,50	0,34	< 0,001
<i>Positive faktorer</i>			
Brystkræft	-1,03	0,42	0,01

16], men i vores serie fandt vi, at kun brystkræft var statistisk signifikant i både univariat- og multivariatanalysen. At man i tidligere undersøgelser har fundet dårlig prognose hos patienter med lungekræft understøttes af resultaterne af vores studie [8, 11]. Prostatakræft er vist enten at være et positivt [12] eller et negativt [11] prognostikon. Forklaringen kan være, at en større gruppe af hormonresistente patienter giver en lavere overlevelsesrate. I vores undersøgelse var prostatakræft en negativ prognostisk faktor i den univariate undersøgelse, men ikke i den multivariate analyse.

Resultaterne af vores studie konfirmerer, at en komplet patologisk fraktur er en uafhængig negativ prognostisk faktor (Figur 2), men ikke at viscerale metastaser også er det, som det tidligere er vist [8, 11-13, 17].

En solitær knoglemetastase var en positiv prognostisk fak-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

tor i univariatanalysen, men ikke en uafhængig faktor i multivariatanalysen som i serien fra *Bauer et al* [11].

Kun få forfattere har undersøgt alment helbred og ydeevne som prognostiske faktorer. Patienter med en dårlig *performance-score* er vist at have en kortere overlevelse end patienter med en god score [17-19]. Vi fandt, at en dårlig Karnofsky-score var en uafhængig negativ prognostisk faktor.

Hæmoglobin er blevet brugt som prognostisk faktor ved metastatisk prostatakræft [19]. I vores studie var præoperativ anæmi (<7 mmol/l) en stærkt negativ prognostisk faktor i denne heterogene gruppe af kræftpatienter.

I multivariatanalysen fandt vi følgende uafhængige negative prognostiske faktorer: patologisk fraktur, dårlig Karnofsky-*performance-score* og lav præoperativ hæmoglobin og kun en positiv faktor: brystkræft. I den kliniske hverdag er det vigtigt at identificere patienter med en meget kort overlevelse og også patienter med en ekstrem lang overlevelse. De fleste patienter med to eller tre negative uafhængige prognostiske faktorer har en ekstrem kort overlevelse, mens patienter med ingen negative prognostiske faktorer kan have en god prognose med lang overlevelse. Som en konsekvens heraf bør man vælge operative procedurer og rekonstruktioner, som minimerer risikoen for langtidskomplikationer hos patienter med en god prognose, samt så simple procedurer som muligt hos patienter med en dårlig prognose.

For at forbedre prognosticeringen er det nødvendigt at analysere større serier af patienter behandlet operativt for knoglemetastaser end i det aktuelle studie.

Korrespondance: *Bjarne Hauge Hansen*, Ortopædkirurgisk Afdeling E, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: bhhan@as.aaa.dk

Antaget: 3. februar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40.
- Manabe J. Treatment modalities for metastatic bone tumors and associated issues: focusing on surgical indications and techniques for metastatic lesions in limb bones. *J Orthop Sci* 2000;5:524-31.
- Bono B, Cazzaniga P, Zurrida SM et al. Palliative surgery of metastatic bone disease: a review of 83 cases. *Eur J Cancer* 1991;27:556-8.
- Yamashita K, Denno K, Ueda T et al. Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1297-302.
- Smith EM, Kursh ED, Makley J et al. Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;148:784-7.
- Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY et al. Metastatic bone disease. *Clin Orthop* 1990;251:213-9.
- Durr HR, Refior HJ. Prognosis of skeletal metastases. *Orthopade* 1998;27:294-300.
- Durr HR, Muller PE, Lenz T et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop* 2002;396:191-6.
- Wedin R, Bauer HC, Wersäll P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop* 1999;358:128-39.
- Karnofsky DA. Clinical evaluation of anticancer drugs. *Gann Monogr* 1967;2:223-31.
- Bauer HFC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. *Acta Orthop Scand* 1995;66:143-6.
- Bohm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:521-9.
- Hansen BH, Keller J, Laitinen M et al. The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2004;75:11-5.
- Durr HR, Huhne JH, Hagen FW et al. Surgical treatment for myeloma of the bone. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997;116:463-9.
- Durr HR, Maier M, Pfaler M et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop* 1999;367:283-90.
- Althausen P, Althausen A, Jennings LC et al. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:1103-9.
- Rex A, Marco W, Dhiren S et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg* 2000;82:642.
- Tokuhashi Y, Kawano H, Toriyama S. Score assessment of metastatic bone tumour for operative treatment. I: Langlais F, Tomeno B, red. *Limb salvage-major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991;725-32.
- Matzkin H, Perito PE, Soloway MS. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72:3788-92.

Krav om registrering af kliniske forsøg

Kliniske forsøg, der er påbegyndt før 1. juli 2005

Medlemmerne af The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) har tidligere meddelt, at de kun vil publicere kliniske forsøg påbegyndt før 1. juli 2005, såfremt de er registreret i en offentlig tilgængelig database inden 13. september 2005 (se Ugeskriftet 2005; 167:2739-41). Trods de bedste intentioner er vi klar over, at der kan være forskere og sponsorer, som ikke har nået at registrere igangværende forsøg inden deadline. Der kan være flere legitime årsager hertil, bl.a. manglende opmærksomhed på reglerne om registrering af forsøg. Under visse omstændigheder kan en tidsskriftredaktør derfor acceptere senere registrering, men det vil bero på en individuel vurdering. Det anbefales at kontakte redaktøren af det tidsskrift, hvortil arbejdet ønskes indsendt.

Kliniske forsøg, der begynder efter 1. juli 2005

Forsøg, der påbegyndes efter 1. juli 2005, skal uden undtagelse registreres før den første patient inkluderes.

Hvilke registre opfylder ICMJE-gruppens kriterier?

Der er i dag to registre, der er åbne for alle og opfylder de minimumskrav, som er formuleret af ICMJE: det amerikanske Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) og det engelske International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) (www.isrctn.com). Clinicaltrials er gratis, mens ISRCTN kræver et administrationsgebyr på 150€. Det forventes, at der vil komme flere registre som opfylder minimumskriterierne. Den europæiske database EudraCT under EMEA opfylder i øjeblikket ikke kravene, idet den kun er tilgængelig for kompetente myndigheder.

Ofte stillede spørgsmål (FAQ)

Der kan findes svar på en række ofte stillede spørgsmål på www.icmje.org/faq.pdf

Torben V. Schroeder, redaktør, Videnskab og praksis
E-mail: tv@sdadlnet.dk