

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

15. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003;39:309-16.
16. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
17. Cataliotti L, Budar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
18. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Postoperativ strålebehandling af patienter med cancer mammae. DBCG-retningslinier 2004. København: DBCG, 2004: kap. 5, 1-20.
19. National Institutes of Health. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:1-5.
20. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
21. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
22. EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
23. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT et al. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *J Clin Oncol* 2004;22:4002-9.
24. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R et al. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *JAGS* 1994;42:150-2.
25. Rosenkranz KM, Bedrosian I, Feng L et al. Breast cancer in the very elderly: treatment patterns and complications in a tertiary cancer center. *Am J Surg* 2006;192:541-4.
26. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006;191:749-55.
27. Hershman DL, Wang X, McBride R et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1353-60.
28. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
29. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-9.
30. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:681-90.
31. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.
32. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.
33. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO et al. Uppsala-Örebro Breast Cancer study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five year results of a randomized trial. *JCO* 1994;86:717-22.
34. Livi L, Paiar F, Saieva C et al. Breast cancer in the elderly: treatment of 1500 patients. *Breast J* 2006;12:353-9.
35. Livi L, Paiar F, Meldolesi E et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:473-8.
36. Punglia RS, Kuntz KM, Lee JH et al. Radiation therapy plus tamoxifen versus tamoxifen alone after breast-conserving surgery in postmenopausal women with stage I breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2003;21:2260-7.
37. Yarnold J, Ashton A, Bliss J et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.
38. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.
39. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:996-1002.
40. MacDonald SM, Taghian AG. Partial-breast irradiation: towards a replacement for whole-breast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:123-34.

Multidisciplinær rehabilitering af patienter med multipel sklerose

En gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Mads Ravnborg

Roskilde Sygehus, Neurologisk Klinik

Af de neurologiske sygdomme er multipel sklerose (MS) den, som fremkalder mest invaliditet i den yngre del af befolkningen. Sygdommens årsag er ukendt, men den har mange lighedstræk med gruppen af autoimmune lidelser, og centralt i patogenesen findes abnorm aktivering af immunsystemet, hvilket fører til inflammatorisk reaktion rettet primært mod epitoper på myelinskerne i centralnervesystemet. De pato-

anatomiske konsekvenser er demyelinisering, aksonal degeneration og neurondød. Patienten vil typisk opleve dette som attacker af funktionstab med efterfølgende hel eller delvis remission. Hos størstedelen af patienterne vil der efter længere tids sygdom opstå varige og progredierende funktionstab. Der findes ingen helbredende behandling, men immunmodulerende behandling med interferon-beta, glatirameracetat og senest natalizumab kan i varierende grad dæmpe sygdomsaktiviteten. Det er fortsat uvist, i hvilken grad disse medicinske behandlinger kan reducere udviklingen af permanente funktionstab. Det er sandsynligt, at mere end halvdelen af patienterne efter 15 års sygdom vil opleve funktionsforstyrrelse.

Abstract

Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2 (Status: New).**Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD006036.pub2. This version first published online: 18 April 2007 in Issue 2, 2007.**Date of Most Recent Substantive Amendment: 15 February 2007.**This record should be cited as: Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD006036. DOI: 10.1002/14651858.CD006036.pub2.***Background**

Multidisciplinary (MD) rehabilitation is an important component of symptomatic and supportive treatment for multiple sclerosis (MS), but evidence base for its effectiveness is yet to be established.

Objectives

To assess the effectiveness of organized MD rehabilitation in adults with MS. To explore rehabilitation approaches that are effective in different settings and the outcomes that are affected.

Search strategy

The sources used included: Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL, MEDLINE (1966- 2005), CINAHL (1982- 2005), PEDro (1990- 2005), EMBASE (1988- 2005), the Cochrane Rehabilitation and Related Therapies Field trials Register and the National Health Service National Research Register (NRR).

Selection criteria

Randomized and controlled clinical trials that compared MD rehabilitation with routinely available local services or lower levels

of intervention, or trials comparing interventions in different settings or at different levels of intensity.

Data collection and analysis

Three reviewers selected trials and rated their methodological quality independently. A “best evidence” synthesis based on methodological quality was performed. Trials were grouped in terms of setting and type of rehabilitation and duration of patient follow-up.

Main results

Eight trials (seven RCTs; one CCT) (747 participants and 73 caregivers) were identified. Seven RCTs scored well and one CCT scored poorly on the methodological quality assessment. There was “strong evidence” that despite no change in the level of impairment, inpatient MD rehabilitation can produce short-term gains at the levels of activity (disability) and participation for patients with MS. For outpatient and home-based rehabilitation programmes there was “limited evidence” for short-term improvements in symptoms and disability with high intensity programmes, which translated into improvement in participation and quality of life. For low intensity programmes conducted over a longer period there was strong evidence for longer-term gains in quality of life, and also limited evidence for benefits to carers. Although some studies reported potential for cost-savings, there is no convincing evidence regarding the long-term cost-effectiveness of these programmes. It was not possible to suggest best “dose” of therapy or supremacy of one therapy over another. This review highlights the limitations of RCTs in rehabilitation settings and the need for better designed randomized and multiple centre trials.

Authors' conclusions

MD rehabilitation programmes do not change the level of impairment, but can improve the experience of people with MS in terms of activity and participation. Regular evaluation and assessment of these persons for rehabilitation is recommended. Further research into appropriate outcome measures, optimal intensity, frequency, cost and effectiveness of rehabilitation therapy over a longer time period is needed. Future research in rehabilitation should focus on improving methodological and scientific rigour of clinical trials.

Den seneste danske, autoritative definition af rehabilitering [1] lyder: »ved rehabilitering forstås enhver faglig indsats af rådgivende, oplysende, understøttende, motiverende eller træningsmæssig karakter rettet mod en borger og dennes sociale netværk med henblik på at begrænse konsekvenserne af sygdom, ulykke eller medfødte handikap med det mål at optimere borgerens funktion og deltagelse i samfundet«. Rehabilitering af skleroseramte starter i denne forståelse af ordet

ved diagnosen, hvor behovet for oplysning og rådgivning ofte er stort. Herefter melder behovet for rehabilitering sig i efterforløbet af svære attacke og i den progressive fase af sygdommen. Fysisk træning og rådgivning i brug af hjælpemidler har været grundstøtten i rehabilitering siden disciplinens fremkomst i starten af 1900-tallet og har været baseret på klinisk erfaring. Først igennem de seneste 10-20 år har modellen for det kontrollerede, kliniske forsøg været appliceret på re-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN



habilitering. Der foreligger fra de seneste år en Cochrane-analyse af effekten af fysisk træning af personer med MS [2] og en analyse af ergoterapi og MS [3]. I denne Cochrane-analyse [4] gennemgås foreliggende artikler om multidisciplinær (MD) rehabilitering af MS.

Cochrane-analysen og dens resultater

Søgningen var rettet mod både randomiserede og kontrollede undersøgelser og inkluderede såvel forløb på institution som klinik- og hjemmebaserede forløb. Syv randomiserede og et ikke-randomiseret forsøg opfyldte søgekriterierne og omfattede alle typer af MS-forløb (atakvise, sekundært og primært progressiv samt progressiv-atakvise MS). Behandlingsforløbene blev opdelt i høj og lav intensitet, mens effektmålene blev opdelt efter, om man fokuserede på kropsfunktion (tidligere *impairment*), aktivitet (tidligere *disability*) eller deltagelse (tidligere handicap), ligesom de blev delt efter tidspunktet for den afsluttende måling i korttidsstudier (< 6 måneder efter afsluttet rehabilitering) og langtidsstudier.

På grund af forskelle i metode, specielt varierende kontrolgrupper og måleskalaer, var en reel metaanalyse ikke mulig. Forsøgene blev derfor bedømt efter deres metodologiske kvaliteter ud fra kriterier beskrevet af *Tulder et al* [5, 6]. Forfatterne fandt stærk evidens for positiv effekt på »aktivitet« og »deltagelse« i to korttidsstudier (op til tre måneder). Der fandtes begrænset evidens for, at forløb under indlæggelse er mere effektive end ambulante forløb. Desuden fandtes der begrænset evidens for, at hjemmebaserede forløb er ambulante, institutionsbaserede forløb overlegne på visse livskvalitetsdomæner. Endelig fandtes der begrænset evidens for forbedring af aktivitet og livskvalitet ved ambulante forløb.

Ingen af de inkluderede studier var blinde. Endvidere blev der i de fleste af studierne foretaget multiple statistiske test uden korrektion af signifikansniveauet.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

Arbejdet giver en god oversigt over mængden og kvaliteten af undersøgelser af effekten af MD rehabilitering og eksponerer hermed et forskningsområde med store metodologiske proble-

mer. Designet for det klassiske randomiserede, kliniske forsøg er vanskeligt at applicere på MD rehabilitering af flere grunde:

1. Ved MD rehabilitering er behandlingsindsatsen individualiseret, idet den rettes mod den enkelte patients problemer og behov, og den justeres ofte under rehabiliteringsforløbet. Den »aktive« behandling er derfor i bedste fald heterogen, i værste fald en *black box*. Sidstnævnte er tilfældet i de fleste af de præsenterede studier. Det er muligt at angive antal og varighed af trænings- og rådgivningssessioner pr. dag, men behandlingernes indhold og konceptuelle grundlag er ikke tilstrækkeligt operationaliseret til, at entydige behandlingsstrategier kan testes mod hinanden.
2. Kontrolgruppernes behandling er enten »ingen« behandling, som det ses ved brugen af ventelistekontrolgrupper, eller »sædvanlig« behandling, som patienterne hurtigt vil afsløre som placebo.
3. Blinding er vanskelig på grund af ovennævnte.
4. Et fælles primært effektmål er kun muligt at definere på et helt overordnet plan, f.eks. »aktivitet« eller »deltagelse«. Dermed mistes muligheden for at detektere forbedringer på detailplanet, idet sådanne ofte forsvinder i den tilfældige variation i andre aktivitet/deltagelseskomponenter, som indgår i det samlede score.
5. Om end der findes talrige måleskalaer på området, er ringe responsibilitet (følsomhed for ændringer) et fælles problem, og der er ikke konsensus om effektmål. Sammenligning imellem forskellige studier er derfor vanskelig og udelukker metaanalyser.

Cochrane-analysens væsentligste svaghed er, at den begrænses til en kvalitativ gennemgang af studierne med angivelse af *best evidence* som stærk, moderat eller begrænset, mens *effect size* lades ude af betragtning. Ved gennemgang af det bedste af de udvalgte studier [7] ses, at *effect size* var lille (0,21 og 0,23)

Faktaboks

- Multipel sklerose (MS) rammer årligt ca. 350 danskere
- Prævalensen i Danmark er ca. 139 pr. 100.000 personer
- Diagnosen stilles hyppigst i 35-40-års-alderen
- Halvdelen af patienterne vil have et progressivt forløb ca. 12 år efter diagnosen
- Det er endnu uvist, i hvilken grad ny immunmodulerende behandling forsinket udviklingen af permanente funktions-tab
- Multidisciplinær rehabilitering under indlæggelse af personer med MS tilbydes i Danmark på Sclerosecentre i Haslev og Ry

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

på de udvalgte parametre. En mere informativ *best evidence*-konklusion ville således have været »stærk evidens for en lille effekt«. Det er i øvrigt tankevækkende, at ublindede forsøg uden korrektion af p-værdien på grund af multiple test ifølge *Tulder* [5, 6] kan få prædikatet »stærk evidens«.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

De fleste personer med MS oplever efter længere tids sygdom en gradvis forværring af deres symptomer og funktionstab på trods af medicinsk behandling, og mange søger derfor regelmæssigt rehabilitering afhængigt af behandlingstilbuddene og tidligere erfaringer. Brugernes udtalte ønske om rehabilitering og forventning til effekten giver grund til at formode, at placeboeffekten er betydelig, og den manglende blinding i de udvalgte studier svækker derfor evidensen betydeligt. Cochrane-analysen omfatter kun perioden til og med 2005, hvorfor et dansk studie af effekten af MD-rehabilitering publiceret i 2006 [8] kun refereres som et igangværende studie. Studiet er den hidtil eneste dobbeltblindede undersøgelse af effekten af MD-rehabilitering og viste ingen effekt. Der har været fremført mange forskellige årsager til dette negative fund. De to mest iøjnefaldende forskelle var, at placebogruppen i det engelske studie [7] blev dårligere over den korte forsøgsperiode, hvilket ikke var tilfældet i den danske undersøgelse [8], og at patienterne ikke var blindede i det engelske studie. Det må i denne sammenhæng bemærkes, at placeboeffekter af en størrelsesorden som her (*effect size 0,2-0,3*) ikke er ualmindelige i dobbeltblindede forsøg. På denne baggrund må MD-rehabilitering som ikkеспеificeret intervention i kliniske undersøgelser overvejes opgivet til fordel for andre metodologiske strategier. Mest nærliggende vil være en opbrydning af sygdomsmanifestationerne i veldefinerede enheder, hvilket oplagt kunne tage udgangspunkt i International Classification of Functioning [9]. Dette kunne f.eks. være »graden af selvomsorg« [9; kap. 5] eller »interpersonelt samspil og kontakt« [9; kap. 7]. Inklusionskriterierne til et sådant studie skal sikre, at kun patienter med betydelige problemer på fokusområdet medtages i studiet. Tilsvarende må interventionen operationaliseres, således at veldefinerede behandlings effekt på et veldefineret problem kan sammenlignes. Da allokering til »ingen behandling« umuliggør blinding, må det overvejes at opstille standardiserede »kontrol«-behandlinger, der kan fungere som fælles komparator i kontrollerede, randomiserede og for patienter og evaluerende personale blindede forsøg.

Kontrolbehandlingen kunne f.eks. være holdtræning med et uspecifikt og overvejende afspændingspræget program, hvor træning/bearbejdning af målmanifestationerne som ovenfor beskrevet ikke indgår. Det kan selvfølgelig ikke udelukkes, at et sådant program i sig selv har en effekt. Såfremt en specifik individuel træning ikke kan dokumenteres at være mere effektiv end et »billigt« uspecifikt holdprogram, vil der ikke være cost-benefit-argumenter for valget af det »dyre« program.

Antallet af forskellige funktionstab/symptomer ved MS er meget stort, og en systematisk udforskning af området forudsætter, at klinisk forskning bliver et fast element i rehabiliteringsteamets rutinemæssige funktioner. Derudover fungerer mange terapeutgrupper ud fra en grundholdning om deres »skoles« fortrin. Det vil derfor også kræve en kulturændring i de akademisk arbejdende terapimiljøer at sikre et ensartet engagement i såvel verum som placebo.

Korrespondance: *Mads Ravnborg*, Neurologisk Klinik, Roskilde Sygehus, DK-4000 Roskilde. E-mail: mads.ravnborg@stofanet.dk

Antaget: 10. december 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Rehabilitering i Danmark. En hvidbog om rehabiliteringsbegrebet. Århus: Marselisborg Centret, 2004. www.marselisborgcentret.dk/okt2007.
2. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005(1):CD 003980.
3. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM et al. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Sys Rev* 2003(3): CD003608.
4. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane database Sys Rev* 2007(2):CD006036.
5. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW et al. Guidelines for systematic reviews in the Cochrane collaborations back review group for spinal disorders. *Spine* 1997;22:2323-30.
6. Van Tulder MW, Furlan A, Bombardier C et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane collaborations back review group. *Spine* 2004;28:1290-9.
7. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC et al. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997;42:236-44.
8. Storr LK, Sorensen PS, Ravnborg M. The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2006;12:235-42.
9. International classification of functioning. Genève: WHO, 2001.