

- of carcinoma of the oesophagus and oesophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2005;94:191-6.
16. Stiliadi I, Davydov M, Bokhyan V et al. Subtotal esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2003;23:415-20.
17. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
18. Hillingsø JG, Hviid K, Mynster T et al. Kirurgisk behandling af cancer ventriculi på et universitetshospital. *Ugeskr Læger* 2001;163:1260-4.
19. Martin RC, Jaques DP, Brennan MF et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002;236:159-65.
20. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40:549-58.

Danske anbefalinger for behandling af ankyloserende spondylitis og spondylarthritis udarbejdet i et internationalt projektsamarbejde

Læge Susanne Juhl Pedersen, overlæge Ole Rintek Madsen, overlæge Jon Erlendsson, overlæge Berit Schiøttz-Christensen, overlæge Inge Juul Sørensen, ledende overlæge Lis Smedegaard Andersen & professor Mikkel Østergaard

Herlev Hospital, Medicinsk Reumatologisk Geriatrisk Afdeling Q107, Gentofte Hospital, Reumatologisk Afdeling, Regionshospitalet Horsens, Reumatologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Reumatologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Reumatologisk Afdeling, og Kong Christian den X's Gigthospital, Gråsten

Resume

Introduktion: Det internationale projektsamarbejde »*the 3e initiative in rheumatology – Multi-national recommendations for the management of ankylosing spondylitis 2006-7*« havde til formål at udvikle kliniske anbefalinger for ankyloserende spondylitis (AS) og spondylarthritis (SpA).

Materiale og metoder: Videnskabelige komiteer fra ti lande udvalgte ni kliniske problemstillinger vedr. diagnostisk, monitorering og farmakologisk ikkebiologisk behandling, og den danske gruppe valgte to ekstra spørgsmål vedr. ikkefarmakologisk behandling. Tre internationale og en dansk litteratursøger udførte systematiske litteratursøgninger i Medline, CINAHL, PEDro og Cochrane Library-databaserne. Data blev ekstraheret fra manuskripterne og bearbejdet ved brug af velkendte epidemiologiske og statistiske metoder. Evidensen for de 11 spørgsmål blev fremlagt af den danske 3e-gruppe for de inviterede reumatologiske speciallæger, der i mindre grupper udarbejdede forslag til anbefalinger. Efter en afsluttende fælles diskussion blev der stemt om de forskellige forslag. Anbefalingerne blev klassificeret efter evidenskategori, og graden af enighed blev vurderet.

Resultater: Litteratursøgerne identificerede i alt 2.709 relevante manuskripter, hvoraf 477 blev inkluderet i analyserne. Ved det danske 3e-møde deltog 26 (14%) af de 186 inviterede reumatolo-

giske speciallæger. Deltagerne var fra 68% til 100% enige i de valgte anbefalinger.

Konklusion: Det var muligt at udarbejde danske kliniske anbefalinger for AS og SpA i regi af det internationale 3e-projektsamarbejde, hvor evidensbaseret medicin kombineredes med klinisk erfaring.

Spondylartropati (SpA) udgøres af en række kroniske inflammatoriske ledsygdomme, der forekommer hos 0,5-1,0% af befolkningen. Sygdomsgruppen omfatter ankyloserende spondylitis (morbus Bechterew, AS), visse former for psoriasisarthritis, reaktiv arthritis og arthritis associeret med inflammatorisk tarmsygdom.

Det internationale 3e-projekt (de 3 e'er står for *evidence, expertise* og *exchange*) har til formål at udvikle evidensbaserede (*evidence*) kliniske anbefalinger, der kan integreres i den kliniske hverdag i de deltagende lande og dermed bidrage til en øget viden om (*exchange*) og standardisering af diagnostik, monitorering og behandling af den reumatologiske patient og således medvirke til optimeret behandling og forbedret patientforløb. 3e-projektet involverer en stor gruppe internationale eksperter og klinisk praktiserende reumatologer (*expertise*), der med udgangspunkt i specifikke kliniske problemstillinger udarbejder anbefalingerne i fællesskab. Genstandsområdet for det første 3e-projekt var AS og SpA. Projektet blev initieret af professor i reumatologi *Maxime Dougados*, Paris, og støttet økonomisk af *Abbott International*.

Formålet med indeværende artikel er at formidle de danske anbefalinger vedr. AS og SpA, der blev udarbejdet i regi af det internationale 3e-projekt. Evidensen bag anbefalingerne gennemgås, og processen bag 3e-projektet diskuteres.

Materiale og metoder

Ti lande (Australien, Belgien, Grækenland, Italien, Norge,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. De ni internationalt udvalgte spørgsmål vedr. diagnostik, monitorering og farmakologisk, ikkebiologisk behandling og de to danske spørgsmål vedr. ikkefarmakologisk behandling.

Diagnostik

1. Hvilke kliniske manifestationer hos personer med rygmerter tyder på diagnosen AS?
2. Hvor nyttig er billeddiagnostik til at identificere tidlig AS?
3. Ud fra hvilke kliniske manifestationer bør en praktiserende læge henvise en patient til reumatolog med henblik på videre udredning for AS?

Monitorering

Hvilke kliniske, laboratoriemæssige og/eller billeddiagnostiske parametre er brugbare ved vurdering af:

1. Sygdomsaktivitet?
2. Sygdommens sværhedsgrad?
3. Sygdommens prognose?

Farmakologisk, ikkebiologisk behandling

1. Hvilken plads har bisfosfonater i behandlingen af AS?
2. Hvordan skal entesitis/costochondritis behandles?
3. Hvilken plads har NSAID i behandlingen af AS?

Ikkefarmakologisk behandling

1. Hvad er effekten af fysisk aktivitet på kortere og længere sigt ved AS?
2. Hvad er effekten af patientuddannelse iværksat af en patientforening ved AS?

AS = ankyloserende spondylitis; NSAID = non-steroidale antiinflammatoriske stoffer.

Spanien, Tyrkiet, Tyskland, Østrig og Danmark) deltog med hver deres videnskabelige komite bestående af ca. seks reumatologiske speciallæger med forskningsmæssig og/eller klinisk interesse for AS og SpA. De videnskabelige komiteer valgte ved en Delphi-afstemningsproces ni kliniske spørgsmål inden for emneområderne diagnostik, monitorering og farmakologisk, samt ikkebiologisk behandling af AS. Man havde på forhånd valgt at udelukke spørgsmål vedr. biologisk behandling, idet projektet blev støttet af en medicinalvirksomhed, som producerer TNF- α inhibitor. Medicinalvirksomheden havde ingen indflydelse på valg af spørgsmål eller på den efterfølgende arbejdsproces. Den danske deltagergruppe udvalgte yderligere to spørgsmål vedr. ikkefarmakologisk behandling. De 11 spørgsmål fremgår af **Tabel 1**.

Tre internationale og én dansk litteratursøger dokumenterede den videnskabelige evidens inden for hvert spørgsmål. Den systematiske litteratursøgning blev foretaget i MEDLINE, CINAHL, PEDro og Cochrane Library-databaserne for litteratur publiceret fra januar 1966 til september 2006. Der anvendtes relevante søgeord for AS og SpA kombineret med emnespecifikke søgestrategier. Yderligere referencer blev identificeret ved gennemgang af referencelister. De identificerede manuskripter blev gennemlæst, og studierne formål og studiedesign blev vurderet i forhold til de spørgsmål, der skulle besvares. Studierne kvalitet blev bl.a. vurderet ved brug af *Jadad's Scale* ved randomiserede undersøgelser [1].

De inkluderede undersøgelser skulle anvende klinisk brugbare effektmål som f.eks. standardiserede spørgsmål i patient-spørgeskemaer, herunder sammensatte indeks som f.eks. *Bath AS Activity Index* (BASDAI) og *Bath AS Functional Index* (BASFI), og simple og/eller sammensatte objektive effektmål som f.eks. *Bath AS Metrology Index* (BASMI) [2-4].

Grunddata blev ekstraheret fra manuskripterne og derefter *pooled*. Manuskripter, hvor de eksakte primære resultater ikke var angivet, blev ekskluderet, da de ikke indeholdt data, der

kunne foretages nye statistiske analyser på. For studier vedr. diagnostik blev sensitivitet, specificitet og *likelihood ratio* beregnet. Evnen til at måle ændringer over tid blev undersøgt med inter- og intraobservatør-korrelationskoefficienter og standardiseret *response mean*. Prognostiske faktorer blev vurderet med oddsratio (OR). Behandlingseffekt blev vurderet ved *effect size* (ES) og *number needed to treat* (NNT) og forekomsten af bivirkninger ved *number needed to harm* (NNH). *Effect size* blev defineret som ændringen i gennemsnittet (*mean*) i den ene gruppe minus ændringen i gennemsnittet (*mean*) i den anden gruppe, divideret med *pooled standard deviation* (SD). Evidensen blev kategoriseret i henhold til studiedesign ved anvendelse af evidenskategori Ia (meta-analyse af randomiserede kontrollerede undersøgelser) til IV (ekspertvurdering) og styrke ved kategori A (kategori I-evidens) til D (kategori IV-evidens eller viden ekstrapoleret fra kategori II- eller III-evidens) [5].

Samtlige danske reumatologiske speciallæger blev inviteret til det danske 3e-møde den 8. og 9. december 2006. På mødets første dag fremlagde den danske 3e-gruppe den videnskabelige evidens for deltagerne, der var inddelt i tre grupper. Medlemmerne af 3e-gruppen skulle igangsætte og styre diskussionerne i grupperne, men de skulle i henhold til 3e-konceptet forholde sig helt neutrale og måtte ikke med deres ekspertviden indvirke på deltagerne valg af formulering vedr. anbefaling på de stillede spørgsmål. På baggrund af evidensen og deltagerne kliniske erfaringer udarbejdede hver gruppe et forslag til én anbefaling for hvert spørgsmål. På mødets anden dag blev forslagene diskuteret i plenum, og ved en efterfølgende afstemningsproces blev det besluttet hvilke formuleringer, der skulle udgøre de endelige anbefalinger.

Afsluttende mødtes de deltagende landes videnskabelige komiteer. Formålet med mødet var at udveksle erfaringer fra de nationale møder, sammenligne de enkelte landes anbefalinger og udarbejde et fælles forslag til kliniske anbefalinger.



Billede fra det internationale 3e-møde. Fra venstre ses professor Mikkel Østergaard, professor Maxime Dougados, overlæge Inge Juul Sørensen og overlæge Ole Rintek Madsen.

Resultater

Litteratursøgerne identificerede i alt 2.709 potentielt relevante manuskripter, hvoraf 477 efter gennemlæsning og vurdering blev udvalgt til at indgå i de videre analyser.

Ved det danske 3e-møde deltog 26 (14%) af de 186 inviterede reumatologiske speciallæger: 61% var mænd, 46% var yngre end 50 år, 73% arbejdede på et hospital, 15% i privat praksis og 12% inden for begge sektorer, 33% af deltagerne så hhv. mindre end 5, 5-10 eller 10-40 AS-patienter hver måned. Ved en afsluttende afstemning blandt mødedeltagerne tilkendegav 84,0%, at der blev taget højde for deres mening ved udformning af anbefalingerne, 95,8% fandt mødet udbytterigt, og 100% ville gerne deltage i et tilsvarende arrangement inden for et andet emne.

Tabel 2 viser anbefalingerne udarbejdet ved det danske 3e-møde, og af **Tabel 3** fremgår resultaterne af den systematiske litteraturgennemgang vedr. fysisk aktivitet.

Resultatet af de systematiske litteraturgennemgange

I de følgende afsnit gennemgås de væsentligste resultater fremkommet ved den systematiske litteraturgennemgang.

Diagnostik

I et prospektivt studie fulgtes i ti år 88 patienter, der var under udredning for AS pga. inflammatoriske rygsmerter. HLA-B27-positiv vævsprøve og forhøjet C-reaktivt protein (CRP)

ved inklusion var de to parametre, der havde de højeste sensitiviteter for AS (begge 68,8%), derefter kom tilstedeværelse af perifer arthritis (46,9%), nedsat bevægelighed i ryggen (31,3%) og tidligere uveitis anterior (25,0%). Undersøgelsen omfattede ikke billeddiagnostiske parametre [6].

Data fra tværsnitsstudier (n = 1-60), der inkluderede patienter med AS eller SpA og/eller mekaniske lænderygsmarter (MLBP) og/eller kontrolpersoner, blev *poollet* for at sammenligne forekomsten af forskellige parametre med relation til AS og SpA. Positiv HLA-B27-vævsprøve fandtes 12 gange oftere hos AS- end hos MLBP-patienterne (*likelihood ratio* 11,9). Perifer arthritis (11,7), rygsmerter varende mere end én måned (5,2), entesitis (4,1) og godt respons på non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) (4,1) var ligeledes oftere til stede hos AS-patienter end hos patienter med MLBP. Sammenlignet med kontrolpersoner havde patienter med AS og SpA oftere glutealsmerter med vekslende sidelokalisation (*likelihood ratio* hhv. 10,9 og 9,7), uveitis anterior (26,6 og 17,6), inflammatorisk tarmsygdom (8,7 og 15,7), psoriasis (5,8 og 9,5), entesitis (4,2 og 5,6), dactylitis (1,1 og 5,1), positiv slægts-historie (6,2 og 8,0) og positiv *human leukocyte antigen* (HLA)-B27 (12,6 og 10,1). Forhøjet CRP havde en lavere *likelihood ratio* (1,4 og 1,8).

Hos patienter med hhv. AS (n = 58) og MLBP (n = 68) havde akutte inflammatoriske forandringer ved MR-skanning af sacroiliacaleddet en meget høj sensitivitet (87,9%) og specificitet (98,5%) for AS i tidligt stadium, dvs. på et tidspunkt hvor forandringer ikke kunne ses ved konventionel røntgenundersøgelse. Sensitiviteten for AS ved inflammatoriske forandringer i rygsøjlen var lavere (40,9%) [7]. De CT-påviste ossøse forandringer, der var forenelige med sacroiliitis, havde ligeledes en meget høj sensitivitet (89,6%) og specificitet (100%) for AS [8, 9]. *Pooling* af data fra 26 undersøgelser (n = 997) viste, at skintigrafi havde en moderat til høj sensitivitet (68,7%) og specificitet (64,1%) for AS.

Monitorering

Der kunne ikke identificeres studier, der direkte havde til formål at undersøge betydningen af kliniske, laboratoriemæssige og/eller billeddiagnostiske parametres evne til at monitorere sygdomsaktivitet, vurdere sygdommens sværhedsgrad og/eller prognose.

Flere studier har påvist at intraobservatør-korrelationskoefficienterne var meget høje for BASDAI (0,87, 0,94), BASFI (0,93, 0,94), BASMI (0,95) og høje for smerte og morgenstivhed (hhv. 0,86 og 0,76) [10-13]. Interobservatør-korrelationskoefficienten for BASMI var ligeledes meget høj (0,92) [13]. *Standardiseret response mean* for aktiv vs. placebo-behandling var middelhøj for smerte (-0,54, -0,64 og 0,73) og morgenstivhed (-0,5 og -0,56), BASDAI (0,46) [14] og BASFI (-0,61 og 0,68), men lav for CRP (-0,03 og -0,31) [11, 14, 15].

Akutte og kroniske forandringer ved MR-skanning og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. De danske anbefalinger udarbejdet ved at kombinere videnskabelig evidens med klinisk erfaring. For hver anbefaling er der angivet evidenskategori (Ia-IV), anbefalingens styrke (A-D) og procentdelen af enige/meget enige mødedeltagere.

Diagnostik

1. Rygsmerter af mere end tre måneders varighed og tilstedeværelse af mindst en af nedenstående bør foranledige udredning for AS: Inflammatoriske rygsmerter (dvs. natlige smerter, morgenstivhed og forbering ved fysisk aktivitet), godt klinisk respons på NSAID-behandling, entesitis, perifer arthritis, uveitis anterior, familiær disposition for AS, forhøjet CRP eller SR og *human leukocyte antigen-B27* positiv vævstype
Evidenskategori III, styrke C, enig/meget enig: 76,9%
2. Ved mistanke om AS, bør patienten henvises til MR-skanning, og evt. røntgenundersøgelse, hvis den behandlende reumatolog finder indikation herfor
Evidenskategori II, styrke B, enig/meget enig: 81,4%
3. En praktiserende læge bør henvise en patient til udredning for AS og/eller spondylarthritis ved uforklarede rygsmerter af mere end tre måneders varighed hos en patient yngre end 45 år og tilstedeværelse af mindst én af følgende: Inflammatoriske rygsmerter (dvs. natlige smerter, morgenstivhed og forbedring ved fysisk aktivitet), perifer arthritis, dactylitis, entesopati, uveitis anterior, psoriasis, inflammatorisk tarmsygdom og familiær disposition for AS
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig: 85,2%

Monitorering

1. Ved monitorering af sygdomsaktivitet bør man bestemme *Bath AS Activity Index*, CRP, forekomst af perifer arthritis og ekstraartikulære manifestationer, vurdere behovet for smertestillende medicin og evt. forandringer på MR-skanning
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig: 100%
2. Ved vurdering af sygdommens sværhedsgrad bør man bestemme BASMI, *Bath AS Functional Index* og røntgenforandringer. Forekomst af perifer arthritis og ekstraartikulære manifestationer skal vurderes. Uarbejdsdygtighed kan indgå i vurderingen
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig: 84,0%
3. Graden af MR og/eller røntgenforandringer, BASMI, perifer arthritis og ekstraartikulære manifestationer skal indgå i en vurdering af sygdommes prognose. Ung alder, sygemelding og/eller arbejdsløshed skal også indgå i vurderingen
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig: 87,5%

Farmakologisk, ikkebiologisk behandling

- 1a. Pamidronat kan måske have en plads i smertebehandling af patienter med AS
Evidenskategori IIa, styrke C, enig/meget enig: 84,6%
- 1b. Patienter med AS og osteoporose behandles efter samme retningslinjer som alle andre med osteoporose
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig: 96,1%
- 2a. Lokaliseret entesitis kan behandles med steroidinjektion evt. ultralydsvejledt, såfremt NSAID ikke har effekt, og patienten bør efterfølgende instrueres i hensigtsmæssig aflastning/træning
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig: 96,0%
- 2b. AS patienter med entesitis/costochondritis uden perifer arthritis behandles ikke med *disease-modifying anti-rheumatic drugs*
Evidenskategori Ib, styrke B, enig/meget enig: 76,0%
- 3a. NSAID'er bør ordineres efter behov (smerteintensitet og døgnrytme) for at minimere bivirkninger.
Evidenskategori Ib, styrke B, enig/meget enig: 100%
- 3b. Ved uacceptable bivirkninger trods brug af protonpumpenhebreter ved behandling med konventionel NSAID kan COX2-hæmmer afprøves.
Evidenskategori IIa, styrke C, enig/meget enig: 95,8%
- 3c. Hos patienter med AS/spondylarthritis og inflammatorisk tarmsygdom bør man konferere med gastroenterolog inden opstart af NSAID grundet risiko for oplussen i tarmsygdommen.
Evidenskategori IIa, styrke C, enig/meget enig: 68,0%

Non-farmakologisk behandling

1. Patienter med AS skal anbefales regelmæssig fysisk træning med intermitterende supervision af kyndig instruktør
Evidenskategori Ia, styrke C, enig/meget enig 83,3%
2. Patienter med AS skal modtage grundig information om sygdommen
Evidenskategori IV, styrke D, enig/meget enig 88,5%

AS = ankyloserende spondylitis; NSAID = non-steroidale antiinflammatoriske stoffer; CRP = C-reaktivt protein; SR = sænkingsreaktion; BASMI = *Bath AS Metrology Index*.

kroniske forandringer ved konventionel røntgenundersøgelse er blevet evalueret med flere forskellige eksperimentelle scoringssystemer, der alle har vist moderate til gode intra- og interobservator-korrelationskoefficienter [16, 17]. De væsentligste prognostiske faktorer for det alvorlige AS-sygdomsforløb vurderet efter ti år (n = 328) var tilstedeværelse af hoftearthritis (OR 22,8 (KI 95% 4,4-118)), daktylitis (8,5 (1,5-49)), manglende NSAIDs-respons (8,3 (2,6-27,1)), nedsat bevægelighed i den lumbale columna (7 (2-25)), sænkingsreaktion

(SR) over 30 mm (7 (4,8-9,1)), og oligoarthritis ved studiestart (4,3 (1,4-13,1)) samt alder under 16 år ved sygdomsdebut (3,5 (1,01-12,8)) [18]. Et andet prospektivt studie med femårs opfølgning (n = 97) har vist, at høj BASDAI- (p < 0,001) og BASFI-score (p = 0,002) var associeret med en dårligere prognose [19].

Et opfølgingsstudie viste, at AS-patienter med strukturelle forandringer på konventionel røntgenoptagelse af columna vertebralis på inklusionstidspunktet havde en statistisk signifi-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 3. Oversigt over formål, metode, intervention, effektmål og resultater for de inkluderede undersøgelser vedr. fysisk træning ved ankyloserende spondylitis (AS). *effect size* (ES) og 95% sikkerhedsintervallet (angivet i parentes) er angivet for de effektmål, hvor der fandtes en signifikant forskel mellem grupperne, og blev beregnet ved brug af www.cemcentre.org, $p < 0,05$ blev betragtet som statistisk signifikant.

Reference	Formål	Metode	Intervention	Effektmål (effect size (ES) (95% konfidensinterval))	Konklusion
<i>Sweeney et al</i> [38]	Effekt af skriftlig information inkl. video-bånd med instruktion i øvelser	RU 6-mdr.s-followup	Informationspakke inkl. videobånd med instruktion i øvelser (n = 100) vs. ingen informationspakke (n = 100). Udsendes med posten. Spørgeskema-evaluering	BASDAI BASFI Gigtens påvirkning af tilværelse	Ikkesignifikante ESS
<i>Kraag et al</i> [37]	Effekt af hjemmetræning	RU med 4-mdr.s followup	4 måneders individuel superviseret hjemmetræning (n = 26) vs. ingen træning (n = 27)	VAS-smerte Finger til gulv afstand (0,76, (0,19-1,31)) Occiput til væg afstand Schobers test	Signifikant ES for finger til gulvafstand
<i>Analay et al</i> [33]	50 min. superviseret gruppetræning × 3/uge vs. hjemmetræning	RU med 6 ugers og 3-mdr.s followup	Instruktion til alle i hjemmetræning og derefter randomisering til gruppetræning (n = 27) vs. ingen gruppetræning (n = 24)	BASFI VAS-smerte Tragus til væg afstand Finger til gulv afstand Modificeret Schobers test Intermalleolær afstand	Ikkesignifikante ESS
<i>Ince et al</i> [36]	Superviseret gruppetræning × 3/uge vs. mundlig information om hjemmetræning	RU med 3-mdr.s followup	Information til alle om hjemmetræning, derefter randomisering til gruppetræning (n = 15) vs. ingen gruppetræning (n = 15)	Occiput til væg afstand Kind til bryst afstand (0,81 (0,04-1,53)) Finger til gulv afstand Modificeret Schobers test Thorax-ekskursion (0,79 (0,02-1,51))	Signifikante ESS for kind til bryst afstand og thoraxekskursion
<i>Fernández-de-las-Penas et al</i> [34-35]	Superviseret gruppetræning med excentriske øvelser vs. konventionel træning	RU med 4-mdr.s og 12-mdr.s followup	Superviseret gruppetræning med excentriske øvelser 1 time/uge (n = 20) vs. konventionel gruppetræning 1 time/uge (n = 20)	BASDAI BASFI Modificeret Schobers test Intermalleolær afstand 4 mdr. (0,68 (0,03-1,31)) og 12 mdr. (0,65 (0,0-1,27)) Lumbal sidebøjning Cervikal rotation	Signifikante ESS for intermalleolær
<i>Van Tubergen et al</i> [39]	Tre ugers intensivt gruppetræning (træningsophold +/- radon eksposition) inkl. bassin-træning vs. superviseret gruppetræning × 1/uge	RU med hhv. 4 uger og 40 ugers followup	3 ugers intensivt træningsophold (n1 = 40, n2 = 40) vs. 3 timers holdtræning × en/uge i 3 uger (n3 = 40). Alle fik bassin-træning. Alle fulgte ugentlig superviseret gruppetræning fra uge 4 til uge 40	BASDAI (0,45 (0,0-0,89)) BASFI (0,61 (0,16-1,06)) VAS-smerte (0,53 (0,07-0,97)) VAS global (0,67 (0,21-1,11))	Signifikante ESS for alle effektmål efter 4 uger. Ingen forskel mellem grupperne efter 40 uger

RU = randomiseret undersøgelse; BASDAI = Bath AS Activity Index; BASFI = Bath AS Functional Index; VAS = visuel analog skala.

kant større radiografisk sygdomsprogression end patienter uden strukturelle forandringer [20].

Farmakologisk, ikkebiologisk behandling

Der findes et randomiseret studie vedr. effekten af intravenøs pamidronatbehandling på sygdomsaktiviteten. Dette viste en moderat subjektiv behandlingseffekt vurderet ved BASDAI (ES = 0,77) og BASFI (ES = 0,74), og en ikkesignifikant ændring i CRP/SR [21]. Effekten af bisfosfonatbehandling på knoglemineraltæthed eller frakturrisiko ved AS er ikke blevet undersøgt.

Behandling af costochondritis og entesitis med lokal kortikosteroidinjektion er kun beskrevet kasuistisk. Effekten af *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) eller NSAID er undersøgt i seks randomiserede studier. Ved behandling med sulfasalazin (n = 528) kunne der ikke påvises en sikker

behandlingseffekt (ES 0,11) i forhold til placebo (n = 551), men derimod en øget bivirkningsfrekvens (NNH 46) [22-24]. Ved indirekte sammenligning var NSAID/COX2-inhibitor mere effektiv end sulfasalazin (ES 0,6-1,6), men der var flere bivirkninger (NNH 9) [25, 26]. Ved behandling med NSAID vs. NSAID kombineret med methotrexat fandtes ingen effektforskelle (ES 0,2) [27].

I 32 randomiserede studier undersøgte behandlingseffekten af NSAID/COX2-inhibitor ved AS. *Pooling* af data fra fire studier, hvor NSAID/COX2-inhibitor (n = 1.006) blev sammenlignet med placebo (n = 385), viste, at de førstnævnte havde god effekt på smerter (ES 1,3 (KI 95% 0,8-1,8)) og moderat effekt på funktionsniveau (ES 0,5 (0,4-0,6)) [28-30]. Kort- og langtidsvirkende præparater var lige effektive vurderet i forhold til placebo [28, 29, 31]. Der kunne ikke påvises endtydige forskelle i forekomsten af bivirkninger ved indtagelse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

af NSAID'er vs. COX2-inhibitorer [28, 29], lav- vs. højdosis-NSAID'er [28, 29, 31] og kort- vs. langtidsvirkende NSAID'er [29, 31]. Daglig NSAID-behandling var i modsætning til behandling ved behov (p.n.) associeret med en øget risiko for gastrointestinale (OR 4,2 (KI 95% 1,9-9,5)) og kardiovaskulære bivirkninger (OR 1,2 (0,5-2,8)) [32]. I samme studie var daglig indtagelse associeret med signifikant nedsat sygdomsprogression vurderet ved røntgenundersøgelse, men vurderet ved ES (0,07) var der dog ingen forskel de to grupper imellem.

Ikkefarmakologisk behandling

I Tabel 3 ses resultaterne af den systematiske litteraturnemgang vedr. fysisk træning [33-39]. Overordnet var der en let til moderat behandlingseffekt på bevægeligheden i columna vertebralis, thorax-ekskursion og intermalleolær afstand ved træning i forhold til ingen træning. Desuden var der en signifikant effekt på BASDAI, BASFI, patientens vurdering af smerte og gigtens påvirkning af tilværelsen ved mere intensiv træning i forhold til mindre intensiv træning. Et Cochrane *review* vedr. fysisk aktivitet understøttede dette [40].

Der blev ikke fundet undersøgelser vedr. effekten af patientuddannelse iværksat af en patientforening ved AS.

Diskussion

Dette er de første danske kliniske anbefalinger vedr. diagnostik, monitorering og behandling af patienter med AS og SpA. Anbefalingerne blev udarbejdet i et samarbejde mellem en gruppe internationale eksperter og danske reumatologer med baggrund i data fra systematiske litteratursøgninger. Kliniske anbefalinger tager sædvanligvis udgangspunkt i den eksisterende videnskabelige litteratur, der består af originalartikler og metaanalyser, og evidensen kobles med en mindre gruppe eksperter viden. Anbefalingerne i 3e-projektet tog tillige afsæt i nye systematiske litteraturnemgange og statistiske analyser efter *pooling* af data, og i projektet udnyttedes ekspertgruppens og de kliniske reumatologers erfaringer. Processen er mere kompliceret at gennemføre, men anbefalingerne forventes tilsvarende at være lettere at implementere. Deltagerne var overordnet enige/meget enige om de valgte anbefalinger (median 85,2%, spændvidde 68,0-100%). De danske anbefalinger adskilte sig ikke væsentligt fra de øvrige deltagende landes eller fra de afsluttende fælles anbefalinger fra ekspertgruppen.

Styrken i det internationale 3e-samarbejde ligger i muligheden for at inddrage flere forskere og klinikere med interesse for et givent sygdomsområde. Der er desuden resurseæssige fordele ved fælles litteratursøgning og -gennemgang. Anbefalingerne udarbejdes i et samarbejde mellem den nationale ekspertgruppe og lokale kliniske reumatologer, hvilket er med til at sikre, at de tager afsæt i de enkelte landes sundhedsvæsen. Præsentation af opdateret viden om daglige kliniske problemstillinger kombineret med kritisk refleksion og diskussion skønnes at udgøre de væsentligste årsager til mødets succes.

Konklusion

Danske kliniske anbefalinger vedr. diagnostik, monitorering og behandling for patienter med AS og SpA blev udviklet. 3e-projektet viser, at det er muligt at udvikle danske anbefalinger som led i et internationalt projektsamarbejde, hvor litteratursøgning og litteraturnemgang varetages af nogle få internationale litteratursøgere, og danske læger formulerer anbefalingerne efter præsentation og diskussion af den foreliggende videnskabelige evidens.

Korrespondance: *Susanne Juhl Pedersen*, Medicinsk Reumatologisk Geriatrisk Afdeling Q107, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev.
E-mail: susanne_juhl_ped@dadlnet.dk

Antaget: 9. maj 2008

Interessekonflikter: *Susanne Juhl Pedersen* har deltaget i kongresrejser arrangeret af Abbott, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough og Wyeth, og har modtaget forskningsstøtte fra Abbott. *Ole Rintek Madsen* har deltaget i kongresrejser arrangeret af Abbott, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche og Wyeth. *Jon Erlendsson* har deltaget i kongresrejser og modtaget honorar af Abbott. *Berit Schiøtz-Christensen* har deltaget i kongresrejser arrangeret af Abbott. *Inge Juul Sørensen* har modtaget honorar for undervisning, konsulentbistand samt rejse- og forskningsstøtte fra Abbott, konsulenthonorar fra Bristol Myers Squibb, rejsestøtte fra Roche og UCB-nordic, undervisningshonorar og rejsestøtte fra Wyeth. *Lis Smedegaard Andersen* deltaget i kongresrejser arrangeret af Abbott, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Schering-Plough, UCB-Nordic og Wyeth. *Mikkel Østergaard* har været konsulent/foredragsholder for og/eller modtaget forskningsstøtte fra Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Genmab, Glaxo-Smith-Kline, Leo, Novartis, Novo, Pfizer, Roche, Schering-Plough, UCB-Nordic, Wyeth.

Taksigelse: Tak til Abbott for praktisk hjælp og økonomisk støtte.

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M et al. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
- Mau W, Zeidler H, Mau R et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
- Auleley GR, Benbouazza K, Spoorenberg A et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:582-7.
- Eyres S, Tennant A, Kay L et al. Measuring disability in ankylosing spondylitis: comparison of bath ankylosing spondylitis functional index with revised Leeds Disability Questionnaire. *J Rheumatol* 2002;29:979-86.
- Haywood KL, Garratt M, Jordan K et al. Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1295-302.
- Calin A, Nakache JP, Gueguen A et al. Outcome variables in ankylosing spondylitis: evaluation of their relevance and discriminant capacity. *J Rheumatol* 1999;26:975-9.
- Amor B, Santos RS, Nahal R et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.
- van Tubergen A, Landewe R, Heuft-Dorenbosch L et al. Assessment of disability with the World Health Organisation Disability Assessment Schedule II in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:140-5.
- Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Sieper J, Braun J. The course of radiographic spinal lesions in patients with early ankylosing spondylitis over a 2-year follow-up period. *Ann Rheum Dis* 2005;64:335.
- Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-73.
- Dougados M, Behier JM, Jolchine I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.

29. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:235-44.
31. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-15.
32. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
34. Fernandez-de-Las-Penas C, Onso-Blanco C, Morales-Cabezas M et al. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:407-19.
35. Fernandez-de-Las-Penas C, Onso-Blanco C, Guacil-Diego IM et al. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:559-67.
36. Ince G, Sarpel T, Durgun B et al. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther* 2006;86:924-35.
37. Kraag G, Stokes B, Groh J et al. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis-a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 1990;17:228-33.
39. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45:430-8.

Skoindlæg til forebyggelse og behandling af rygsmerter

En gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Niels Wedderkopp

Odense Universitetshospital, Ringe, Rygforskningscenteret

Rygsmerter er et stort problem for mange mennesker i den vestlige verden. Hver eneste måned er 18-45% af befolkningerne således ramt af rygsmerter [1]. Omkostningerne for samfundene er meget store, og de direkte omkostninger beløber således til kr. 1.500-3.000 pr. indbygger pr. år. For landene i EU betyder dette omkostninger på kr. 740-1.480 milliarder om året [2].

I mere end 40 år har forskere dannet hypoteser og testet mulige biomekaniske mekanismer og skeletale påvirkninger af ortoser. Der er fremsat flere teoretiske forklaringsmodeller omkring den forebyggende og behandlende effekt af skoindlæg på rygsmerter på grund af stødabsorption, forebyggelse af hyperpronation, sagittalplans-stabillisering, der medfører bedre balance, og proprioception [3, 4]. *Ball & Afheldt* foretog

en kritisk gennemgang af den eksisterende litteratur og fandt, at der manglede både teoretisk og klinisk evidens for de påståede forklaringsmekanismer.

Forfatterne af Cochrane-reviewet har derfor fundet, at der ved forebyggelse og behandling af rygsmerter er en manglende teoretisk og klinisk viden om brugen af fodortoser/indlæggssåler. På grund af en udbredt brug af indlæggssåler (**Figur 1**) ved forebyggelse og behandling af rygsmerter har forfatterne fundet det nødvendigt at undersøge, om der findes evidens for dette og har derfor lavet den systematiske gennemgang af evidensen. Det har resulteret i et Cochrane-review.

Formål

At undersøge hvor godt indlæggssåler forebygger og behandler uspecifikke (*non-specific*) rygsmerter sammenlignet med placebo, ingen intervention og andre forebyggende tiltag og behandlinger.

Inklusions- og eksklusionskriterier

I den foreliggende cochrane-analyse [5] har man som inklusionskriterier valgt randomiserede kontrollerede undersøgelser og cross-over-undersøgelser. Alle retrospektive studier, kohortestudier og studier uden kontrolgruppe blev ekskluderet.

I studierne, som blev inkluderet, skulle deltagerne være fyldt 18 år, og der var ingen øvre aldersgrænse. Studierne kunne undersøge både primær og sekundær forebyggelse af uspecifikke rygsmerter. Uspecifikke rygsmerter er kendetegnet ved, at der ikke kan identificeres nogen specifik årsag til smerterne, som f.eks. infektion, cancer, osteoporose, arthritis, fraktur, inflammatoriske processer eller rodtryk [6].

Faktaboks

Der er ikke vist nogen forebyggende effekt på rygsmerter af skoindlæg. Der er ikke vist nogen behandlingseffekt på rygsmerter af skoindlæg. Men undersøgelserne og Cochrane-reviewet undersøger effekten på såkaldt *non-specific low back pain*, altså et forsøg på at behandle eller forebygge et symptom frem for en sygdom.