

Manuell behandling av langvarige uspesifikke korsryggsmerter

Metode for evidensbasert optimal dosering

Espen Glomsrød



Masteroppgave i helsefag

Studieretning fysioterapivitenenskap

Seksjon for fysioterapivitenenskap

Institutt for samfunnsmedisinske fag

Universitetet i Bergen

Vår 2013

Forord

Jeg har gjennom 30 års praksis som fysioterapeut, manuellterapeut og osteopat fått bred erfaring i klinisk arbeid med pasienter. Masterstudiet jeg nå er i ferd med å avslutte har gitt meg en grundig innsikt i forskningens verden generelt og innen fysioterapi spesielt. En stor del av forskningen innen fysioterapi og andre manuelle behandlingsformer er effektstudier, der ulike behandlingsregimer testes opp mot hverandre eller mot placebobehandling i forhold til en gitt medisinsk diagnose. Dette er viktig forskning som skal bidra til å skille de gode intervensjonstypene fra de mindre gode. Dette gir grunnlag for kliniske retningslinjer som utarbeides av helsemyndighetene. Et eksempel på slike er de norske nasjonale kliniske retningslinjene for behandling av korsryggsmerter. I tillegg utføres det mye basisforskning innen for eksempel fysiologi og nevrologi, som bidrar til å gi klinikerne økt kunnskap om kroppens virkningsmekanismer.

I den kliniske hverdagen savner jeg likevel forskning som kan gi meg bedre bakgrunn for valg av metode og strategi for den enkelte pasient, altså på individnivå. Basisforskning og effektstudier gir i liten grad svar på disse spørsmålene. Gjennom masterstudiet vokste det derfor frem et ønske om å gå dypere inn på hvilke muligheter forskningen gir innen dette feltet og hvilke metoder som kan være aktuelle å bruke. Professor Jan Magnus Bjordal kom i en forelesning inn på betydningen av dosering innen laserbehandling og påpekte også mangelen på slik forskning innen manuelle behandlingsformer. Det ble også påpekt at dette var et svært sentralt tema innen farmakologiske studier. Dette ga meg inspirasjon til nærmere utforsking av dette feltet gjennom masteroppgaven. En foreløpig litteraturgjennomgang viste at det eksisterte lite forskning på dosering av manuell behandling (fysioterapi, manuell terapi, osteopati eller kiropraktikk). Det som forelå rett og seg kun mot det antall behandlinger som skulle til for å få en ønsket effekt. Begrepet dosering inneholder imidlertid mer enn dette. Det handler også om hvor ofte man skal behandle og hvor mye man skal gjøre på hver konsultasjon. Spesielt mente jeg det var interessant å se nærmere på behandlingsintervallet. Dette er et tema som ikke tidligere er studert i klinisk kontrollerte former innen manuell medisin, og som i dag er helt opp til den enkelte behandler å vurdere i hvert enkelt tilfelle. En studie som kunne bidra til å kaste lys over dette vil kunne bidra til mer kvalifiserte og forskningsbaserte vurderinger angående

spørsmålet om behandlingsintervall i den kliniske hverdagen. Jeg ønsket samtidig å bruke en metode som ga mulighet for å evaluere sammenhengen mellom behandlingsintervall og antall behandlinger i forhold til effekten av intervensjonen.

Jeg valgte å gjøre studien på pasienter med langvarige uspesifikke korsryggsmerter. Bakgrunnen for dette var at dette utgjør en stor gruppe av de pasienter jeg til daglig behandlet i min praksis, og som også representerer et stort problem i forhold til lidelse og helseutgifter på landsbasis. I tillegg er det en gruppe som gir utfordringer i forhold til å gi god og adekvat behandling.

Manuellterapeut PhD Roar Jensen har fungert som hovedveileder med vekt på det faglige innhold. Han har bidratt i hele studieprosessen med viktige og relevante innspill. Stig Larsen, professor i statistikk og metodefag ved Norges Veterinærhøyskole, har gitt meg verdifull kunnskap om forskning og samtidig inspirert meg til å stille nye spørsmål og søke nye metoder for å få relevante svar. Han har bidratt vesentlig til oppgaven gjennom rollen som ekstern veileder innen metode og statistikk.

Jeg vil takke begge for uvurderlig hjelp og støtte.

Espen Glomsrød

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	1
SAMMENDRAG	5
INNLEDNING	6
1. PRESENTASJON AV PROBLEMOMRÅDET	6
1.1. Forekomst, kostnader og sykefravær knyttet til muskel- skjelettplager i Norge	6
1.2. Korsryggsmerter	6
1.3. Ryggbehandling i dag	8
2. FORSKNING OG FORSKNINGSMETODIKK	8
2.1 Evidens basert medisin: Hvor og hvordan finner klinikerer evidens?	8
2.2 Effektstudier av manipulasjon på ryggpasienter	11
2.3 Studier på dosering innen manuelle behandlingsformer	13
2.4 Dose-responsstudier innen andre former for fysioterapi og folkehelse	17
2.5 Utprøving av riktig dose for medikamenter	18
2.6 Behandlingsintervall/ behandlingsfrekvens innen manuell medisin	19
2.7 Dosering av den enkelte konsultasjon innen manuell medisin	21
3. PROBLEMSTILLINGER KNYTTET TIL EKSISTERENDE FORSKNING PÅ OMRÅDET	22
3.1 Hvordan kan dose-respons studier være med på å møte informasjonsbehovet for den manuelle klinikerer?	22
4. DESIGN FOR OPTIMAL DOSERING AV MANUELLE BEHANDLINGSFORMER	25
4.1 Multi-faktorielle design	25
4.2 Response surface pathway design	25
5. BESKRIVELSE AV UTFØRT STUDIE	26
5.1 Bakgrunn	26
5.2 Studiens formål	26
5.3 Metode	27
5.4 Utvalg	29
5.5 Variabler	31
5.6 Datainsamlinger	32
5.7 Analyse	33
5.8 Etske betraktninger	33
5.9 Kostnader, utstyr, ressurser	33
6. PROBLEMSTILLINGER KNYTTET TIL UTØRT STUDIE	34
6.1 Bakgrunn	34
6.2 Erfarte utfordringer knyttet til gjennomføring av studien	34
7. UTDYPENDE KOMMENTAR TIL STUDIENS RESULTATER	35
7.1 Bakgrunn for kommentar	35

7.2 Pasientenes forventning	35
7.3 Ulik årsak til pasientenes plager	36
8. REFERANSER	37
ABSTRACT	45
INTRODUCTION	46
MATERIAL AND METHODS	48
Study sample	48
Recruitment of patients	49
Study design	49
Study procedure	49
Ethics	50
Statistical analysis	50
RESULTS	51
DISCUSSION	52
ACKNOWLEDGEMENTS	54
BIBLIOGRAPHY	55
TABLES	58
Legends to figures	63

Sammendrag

Innledningsdel: Langvarige uspesifikke korsryggsmerter utgjør en stor del av muskel-skjelettplagene i Norge. Det er i forskning innen manuelle behandlingsformer for disse lidelsene mest fokus på effektstudier. Det har inntil nå vært mindre fokus på klinisk forskning med formål å bidra til en mer evidensbasert tilnærming av de valg behandleren står overfor i den daglige behandlingssituasjon. Dosering av manuell behandling har i svært liten grad vært gjenstand for kontrollerte studier. Spesielt gjelder dette behandlingsintervallet, som en del av doseringsbegrepet.

Bakgrunn: Dose-respons studier er vanlig innen farmakologien, men ikke innen manuelle behandlingsformer.

Formål: Bestemme kombinasjonen av antall behandlinger og intervall som gir optimal effekt av osteopatisk behandling hos pasienter med langvarige uspesifikke korsryggsmerter.

Materiale og Metode: Åtte kvinner og fire menn med langvarige korsryggsmerter ble inkludert. Studien ble utført som en åpen, randomisert, single senter studie med 2² faktorielt design. Pasientene ble fordelt likt til 4 grupper ved blokkrandomisering. Første gruppe fikk 2 behandlinger med 14 dagers intervall, andre 2 med 7 dagers intervall, tredje 4 behandlinger med 14 dagers intervall og fjerde 4 behandlinger med 7 dagers intervall. Oswestry Disability Index (ODI) og Numeric Rating Scale (NSR) ble målt ved start og 2 uker etter behandlingsslutt.

Resultater: To behandlinger med 14 dagers intervall resulterte i reduksjon av ODI på bare 1.3 (95% CI: -21 – 24.1). Størst reduksjon i ODI ble målt for fire behandlinger med 7 dagers intervall. Gjennomsnittsreduksjon i denne gruppen ble 19.3 (95% CI: -14.4 – 53.1). En interaksjon mellom antall behandlinger og behandlingsintervall ble påvist.

Konklusjon: Effekten økte med økt antall behandlinger og redusert behandlingsintervall. Fire behandlinger med 7 dagers intervall var det beste av fire regimer. En interaksjon mellom behandlingsantall og intervall ble påvist.

Nøkkelord: Dose-respons i manuell terapi, osteopatisk manuell terapi, langvarige korsryggsmerter, faktorielt design.

Innledning

1. PRESENTASJON AV PROBLEMOMRÅDET

1.1. Forekomst, kostnader og sykefravær knyttet til muskel- skjelettplager i Norge

Muskel- og skjelettplager er et utbredt problem i befolkningen. Selv om mange av disse plagene er lette og av kort varighet, er det også mange som har langvarige og residiverende. De fem største gruppene av plager og sykdommer er: 1. Nakke- og rygglidelser. 2. Leddsykdommer og plager. 3. Osteoporose. 4. Skader. 5. Bløtdelsrevmatisme. Ca. 80% av den norske befolkningen rapporterer at de har hatt plager fra muskel- og skjelettsystemet siste måned, mens 15-20% angir at de har hatt smerter eller plager fra mer enn fem lokalisasjoner i muskel- og skjelettsystemet siste uke (1).

Samlede utgifter i Norge estimeres til mellom 37 og 44 milliarder kroner i 2002. Muskel- og skjelettlidelser er den hyppigste årsaken til legebesøk, korttids og langtids sykefravær, samt uføretrygd. I første kvartal 2008 utgjorde muskel- og skjelettlidelser 39.4 % av andelen legemeldte sykefravær, og 31.4 % av nye uførepensjonister (1).

1.2. Korsryggsmerter

Et stort antall bøker er utgitt relatert til ulike aspekter ved korsryggsmerter. Dette er bøker som søker å beskrive de anatomiske og fysiologiske mekanismene knyttet til etiologi eller beskrive metode og diagnostiske tester som er utviklet for å identifisere mulige årsaker til korsryggsmerter. Andre beskriver spesifikke metoder for undersøkelse og behandling av korsryggsmerter. Informasjon om korsryggplager og veiledning i hvordan disse best kan behandles og forebygges rettet mot pasientene er også publisert i bokform (2). I tillegg er det publisert en stor mengde studier der formålet er å måle effekten av ulike intervensjoner. Den store mengden av ulik litteratur gjenspeiler korsryggsmerternes omfang og interesse blant fagfolk og i befolkningen generelt.

I de norske nasjonale kliniske retningslinjene defineres korsryggsmerter på følgende måte (1):

Smerter i området mellom 12. ribben og glutealfoldene med eller uten utstråling til underekstremitetene. Inkluderer smerter fra L1 til S4. Andre hyppig brukte kliniske termer for korsryggsmerter er bl.a. lumbago, dorsalg, hekseskudd (oftest akutt hendelse), akutt kink og myalgia dorsi.

Pasientene vil kunne ha smerter i hele eller deler av dette utbredelsesområdet. Ofte vil den ene siden være mer uttalt enn den andre.

De samme retningslinjene definerer begrepet uspesifikke korsryggsmerter på følgende måte:

Smerter i korsryggen uten sikker påvisbar patoanatomisk årsak, og som kan ha opphav i muskler og/eller ledd og/eller mellomvirvelskiver. Selv om både mellomvirvelskiven eller fasettleddene kan spille en viktig rolle, er det sjelden dokumentert grunnlag for å bruke betegnelsene diskogen eller fasettleddartrose. Det samme gjelder "låste ledd", som har udokumentert kunnskapsgrunnlag.

I disse nasjonale norske retningslinjene for behandling av korsryggsmerter deles rygglidelsene inn i akutt, sub akutte og langvarige korsryggsmerter der "akutt" betegner smerter av under 3 måneders varighet og "langvarige" betegner smerter av over 3 måneders varighet. I tillegg brukes betegnelsen "sub akutt" for varighet mellom 6 uker og 12 uker. I praksis kan det være vanskelig å skille klart mellom disse kategoriene. Det vil være glidende overganger mellom det som betegnes som akutte og det som kalles langvarige korsryggsmerter (3) (4). Pasienter med langvarige smerter vil ofte ha perioder med lite eller ingen smerter fulgt av perioder med betydelige smerter. Ofte er det også vanskelig å finne et mønster i forhold til hva som påvirker variasjonen.

Intensiteten av smertene er vanskelig å måle. Smerteopplevelsen vil kunne variere med grad av lidelse og være farget av tidligere møter med helsevesenet. Kulturelle forhold, tidligere mislykkede forsøk på behandling og forventninger om fremtidig behandling vil også kunne spille inn (5).

1.3. Ryggbehandling i dag

Det er i dag bred faglig enighet om at god ryggbehandling må baseres på en biopsykososial tilnærming (5). Det innebærer at både biologiske, psykologiske og sosiale aspekter må vurderes i forhold til diagnostikk og behandling av slike lidelser. Waddell poengterer at ryggplager i utgangspunktet er et biologisk problem, men at psykologiske og sosiale faktorer i stor grad vil kunne påvirke opplevelsen og utviklingen av problemet. Nøkkelbegreper er fysisk redusert funksjon, tro og mestring, bekymringer, atferdsendringer og sosiale forbindelser.

Dette har vært med på å dreie forskningen på behandling av ryggplager bort fra den rene biologiske tilnærmingen. I stedet har vekt blitt lagt på de psykologiske og sosiale forklaringsmodeller. Dette har blant annet vært med på å løfte frem kognitive tilnærminger som mulighet i behandling. Det er i dag god dokumentasjon på at dette har vært en fornuftig og nødvendig endring av fokus i forskningen (6) (7) (8) (2).

I de senere år har mye oppmerksomhet vært rettet mot betydningen av ulike former for trening og øvelser i forhold til en biologisk tilnærming. Norske nasjonale kliniske retningslinjer påpeker da også at det foreligger meget god dokumentasjon på at øvelser og trening har effekt på smerte og funksjon ved langvarige korsryggsmerter (1). Dette har påvirket behandlingen av korsryggglidelser bort fra passive og i retning av mer aktive tilnærminger de senere årene.

Aktiv deltagelse av pasienten gjennom trening og øvelser, men også via kognitive prosesser, har således i økende grad preget behandlingen av ryggglidelser. Dette er viktige bidrag til å gi ryggpasientene et best mulig behandlingstilbud.

2. FORSKNING OG FORSKNINGSMETODIKK

2.1 Evidens basert medisin: Hvor og hvordan finner klinikerens evidens?

Begrepene «Evidens basert medisin» (EBM) eller «Evidens basert praksis» (EBP) blir brukt av seriøse grener innen medisin som retningslinje for hvordan medisin bør utøves og testes. Konseptet EBM ble introdusert på 1970-tallet og har hatt økende betydning frem til nå (9). En vanlig definisjon på EBM er «the integration of best research evidence with clinical

expertise and our patients unique values and circumstances” (10). Straus et al. legger vekt på at EBM skal bygge på klinisk relevant forskning fra basisvitenskapene og medisin, men spesielt fra pasientsentrert klinisk forskning som omhandler presisjon av diagnostiske tester, styrken i prognostiske markører og effekt og sikkerhet av terapeutiske og forebyggende strategier. Samtidig påpekes behandlerens kliniske ekspertise og erfaring som et viktig grunnlag for identifikasjon av pasientenes individuelle helsestatus og diagnose. Disse elementer bør kombineres med pasientens verdier, definert som de preferanser, bekymringer og forventninger pasienten bringer med seg, og den kliniske situasjon pasienten er i.

For klinikeren kan det innebære store utfordringer å orientere seg i den eksisterende forskning når beslutninger om behandlingsstrategier skal tas. Straus et al. (10) beskriver en pyramide som består av seks nivåer som et redskap for en slik prosess. Øverste nivå utgjøres av databaserte systemer der klinikeren kan finne informasjon om behandling bygget på oppdatert evidens om behandling av ulike sykdommer og lidelser. Per i dag finnes ingen slike systemer, men det er under planlegging. Under dette finner vi sammendrag av evidens for individuelle kliniske problemer. Slike sammendrag er allerede tilgjengelig. Neste nivå utgjøres av sammenfatninger av synteser. Dette er redigerte, ofte en sides, strukturerte beskrivelser av forhåndsvurderte artikler som beskriver god forskning med klinisk relevant informasjon som har nyhetsverdi. Dersom mer detaljert informasjon er påkrevet, kan det være aktuelt å søke i databaser for systematiske gjennomganger av studier. På nest nederste nivå finner vi sammenfatninger av studier. Dette er det samme som sammenfatninger av synteser som beskrevet ovenfor, bare at de beskriver individuelle studier. De bidrar med strukturerte abstrakter av enkeltstudier av høy kvalitet. Basis for pyramiden er originale publiserte enkeltstudier. Det tar tid å utvikle sammenfatninger av studier. Nye publiserte enkeltstudier vil kunne bidra med fersk og ny oppdatert informasjon.

En slik oppstilling av hvordan forskningsevidens kan innhentes og evalueres viser den komplekse vurdering som ligger til grunn for de avgjørelser klinikeren tar i behandlingssituasjonen. Et sentralt spørsmål er om den forskning som gjøres virkelig gir den informasjon til klinikeren som han trenger for å gi adekvat behandling på individnivå. Dette er meget aktuelt i forhold til utøvelse av effektiv ryggbehandling. Redaktør Are Brean i Tidsskrift for Den Norske Legeforening (11) setter fokus på problemstillinger knyttet til

hvordan vi skal finne eksakt kunnskap gjennom eksisterende forskning. Han understreker at kunnskapsbaserte metoder er noen av de viktigste verktøy i jakten på medisinske sannheter, men at de bare unntaksvis gir sikre svar og at de enda sjeldnere gir oss sikre svar som er generaliserbare.

Dagenais&Haldeman (2) påpeker at i forhold til uspesifikke korsryggsmerter, der etiologien er ukjent, må klinikere akseptere at avgjørelser må tas selv ved fravær av den beste type, kvalitet og kvantitet av evidens. Intensjonen til EBM er å være en fleksibel, praktisk tilnærming som kan tilpasses ulike situasjoner. Ikke en rigid avvisning av alle typer behandling som ikke tilfredsstillende alle krav til kontrollert klinisk forskning.

Presset på helsevesenet fra samfunnet i dag er radikalt forandret i forhold til tidligere og det er et behov for evidens i klinisk praksis (12). Forfatteren argumenterer for EBM som en ledesnor til å ta de rette avgjørelser i klinisk praksis og at pasientene må være med på å ta avgjørelser om behandlingen basert på informasjon fra behandleren. Det eksisterer farer i forhold til for stort fokus på evidens innen osteopatisk medisin og at det er viktig at klinikerne holder fast ved de grunnleggende prinsippene som eksisterer i forhold til utøvelse av osteopati (13).

Evans (14) minner om at bevis er noe som bare kan finnes i matematiske fag, mens man innen eksperimentelle studier er begrenset til å beregne sannsynligheten for at et resultat er sant. Et moderne forsøk på å rettlede klinikerne er utarbeidelsen av evidens baserte kliniske retningslinjer. Disse er spesifikke for et spesielt helseproblem som for eksempel astma, diabetes eller ryggsmerter og er vanligvis basert på randomiserte kliniske studier eller synteser av slike. Han viser til motsetningene mellom slike retningslinjer og de grunnleggende prinsippene innen osteopatisk medisin.

Petty et al. (15) peker på at kvantitativ forskning, og spesielt randomiserte kontrollerte studier, har bidratt spesielt til å teste effekten av manuelle intervensjoner. Forfatterne hevder likevel at denne metodologien har sine begrensninger, og argumenterer for at kvalitativ forskning bør brukes i større grad innen dette feltet for å belyse spørsmål som kvantitativ forskning ikke kan gi svar på. Moore og Petty (16) advarer mot at klinikerne skal legge til side avgjørelser tatt gjennom fornuftig klinisk resonering på bekostning av resultater fra små randomiserte studier utført på en spesifikk og homogen gruppe av for eksempel

pasienter med korsryggsmerter. De påpeker likevel at EBM har bidratt til en positiv endring innen helsevesenet. Milanese (17) diskuterer den eksterne validitet i «Randomized Clinical Trials» (RCT) studier innen manuell terapi og setter spørsmåltegn ved i hvilken grad resultatene fra slike studier kan overføres til en enkelt pasient i en gitt situasjon som får manuell behandling. Littlewood (18) peker også på slike studiers muligheter for bias og diskuterer metodologien i slike studier. Klinisk kunnskap består av tolkning, aksjon og interaksjon, faktorer som involverer kommunikasjon, meninger og erfaring (19).

2.2 Effektstudier av manipulasjon på ryggpasienter

Publisert forskning innen manuell terapi, kiropraktikk og osteopati ved korsryggsmerter dreier seg i stor grad om effektstudier av manipulasjon (High Velocity Low Amplitude (HVLA)) og mobilisering. Rubinstein et al (20) konkluderer med at det ikke er dokumentert at det er noen relevant forskjell i effekten av manipulasjon/ mobilisering og andre intervensjonsformer på pasienter med langvarige korsryggsmerter. I alt 26 RCT ble inkludert med totalt antall pasienter 6070. Studiene inkluderte behandling utført av kiropraktorer, fysioterapeuter og osteopater. Denne «meta analysen» inkluderte kun studier der pasientenes plager ikke skyldtes kjente årsaker, slik som infeksjoner, tumorer eller frakturer. Pasientene hadde hovedsakelig smerter i korsryggen, men kunne også ha smerter ned i sete(r) og ben. Resultatene underbygges av Assendelft et al (21) fra en annen meta-analyse der i alt 39 randomiserte studier ble inkludert. Studier av både akutte og kroniske korsryggsmerter ble inkludert og evaluert i forhold til kort og langvarig effekt på smerte og funksjon. Manipulasjon av columna hadde ingen statistisk eller klinisk signifikant fordel i forhold til behandling av allmennlege, smertestillende medikamentell behandling, fysioterapi, øvelser eller ryggskole. Bronfort et al. (22) konkluderer etter en systematisk gjennomgang av publiserte studier på effekt av spinal manipulasjon og mobilisering på pasienter med kroniske korsryggsmerter at disse intervensjonene var minst like effektive som andre effektive og vanlig brukte intervensjoner.

Licciardone, Brimhall og King (23) ser i en oversiktsstudie på effekten av manuell behandling utført av osteopater i USA og Storbritannia. Stratifisert analyse viste signifikant smertereduksjon i studier der osteopatisk manuell behandling (OMB) ble sammenliknet med aktiv behandling eller placebo kontroll og OMB i forhold til ingen behandling. I motsetning til Rubinstein et al (20) inkluderes her ikke bare studier på langvarige korsryggsmerter, men også av kortere varighet, noe som kan ha påvirket resultatet. Det fremkommer i liten grad hva som defineres som OMB.

De norske nasjonale retningslinjenes forhold til manipulasjonsbehandling ved langvarige uspesifikke korsryggsmerter er at dette anbefales i moderat grad på linje med annen behandling for reduksjon av smerte og bedring av funksjon. Ut fra motstridende dokumentasjon er det ikke grunnlag for å anbefale manipulasjon med hensyn til kostnadseffektivitet eller for å redusere sykefraværet (1).

Clinical Guideline Subcommittee on Low Back Pain (24) påpeker at tidligere publiserte retningslinjer har vært basert på litteratur gjennomganger og meta-analyser på manipulasjon av columna. De hevder at dette er for smalt og ikke reflekterer klinisk praksis i forhold til hva som er osteoptisk behandling. Formålet med deres studie var å vurdere effekten av osteopatisk manipulasjonsbehandling (OMB) for somatiske dysfunksjoner ved korsryggsmerter utført av osteopatiske leger og praktiserende osteopater utdannet i osteopatisk palpatorisk diagnose og behandling. OMB defineres i Glossary of Osteopathic Terminology som:» En terapeutisk bruk av manuelt styrte krefter av en osteopat for å bedre fysiologisk funksjon og/eller støtte homeostase som er blitt forandret ved somatisk dysfunksjon.» Det ble gjort søk i mest vanlige medisinske databaser samt manuell søk for å identifisere aktuelle studier. Resultatene viste at OMB reduserte korsryggsmerter signifikant. Sub gruppe analyse viste signifikant smertereduksjon i studier av OMB i forhold til aktiv behandling eller placebo kontroll og OMB i forhold til ingen behandling kontroll. Det var signifikant smertereduksjon med OMB uavhengig om studiene var utført i England eller USA. Signifikant smertereduksjon ble også observert ved kort-, mellomlang- og langvarig oppfølging. Retningslinjene konkluderer med at OMB signifikant reduserer korsryggsmerter. Denne studien, som danner grunnlag for retningslinjer for bruk av OMB ved korsryggsmerter, er interessant fordi den vurderer RCT der behandlingen ikke bare har

bestått av manipulasjon, men også andre manuelle teknikker. Disse studier ligger således nærmere den kliniske hverdagen.

2.3 Studier på dosering innen manuelle behandlingsformer

I forhold til studier på dosering innen manuelle behandlingsformer, er det få og relativt små studier. Studier er utført på pasienter med nakkesmerter, korsryggsmerter, fibromyalgi og kneartrose. Haas, Group & Kraemer (25) gjennomførte en pilotstudie for å belyse effekten av kiropraktisk behandling i forhold til antall behandlinger som ble utført på pasienter med kronisk, uspesifikke ryggsmerter. Studien ble gjennomført på en kiropraktisk klinikk som en RCT med et faktorielt design og inklusjon av 72 pasienter. Pasientene ble allokert til grupper på 1, 2, 3 eller 4 behandlinger pr. uke i 3 uker. Pasientene ble også allokert til 2 ulike regimer, bare ryggmanipulasjon eller ryggmanipulasjon pluss fysikalske modaliteter. De konkluderte med at det var en positiv, klinisk relevant effekt etter 4 uker, mest for pasienter som hadde mottatt 3 eller 4 behandlinger pr. uke.

Haas et al. (26) utførte en pilotstudie på pasienter med nakke- og hodesmerter for å estimere sammenhengen mellom resultatet av behandlinger og antall utførte behandlinger av kiropraktor. I alt ble 24 pasienter med kronisk cervicogen hodepine inkludert. Resultatene pekte i retning av at 9 til 12 behandlinger var nødvendig for et tilfredsstillende resultat.

Haas, Spegman, Peterson, Aickin & Vavrek (27) viser til at det foreligger god dokumentasjon på at manipulasjon har effekt ved cervicogen hodepine, men at doseringen av behandlingen i forhold til effekt er lite studert. En studie med et balansert faktorielt design ble utført med 80 inkluderte pasienter. Formålet med studien var å evaluere 1) effekten av antall behandlinger (dose) gitt av en kiropraktor og 2) den relative effekten av manipulasjon i forhold til behandling av cervicogen hodepine. Pasientene ble randomisert til 2 dosenivåer (8 og 16 behandlinger). De ble også randomisert til 2 nivåer av intervensjon: Manipulasjon av columna eller minimal lett massasje for å isolere effekten av spinal manipulasjon ut over den terapeutiske berøring. Deltagere og behandlende kiropraktor var ikke blindet i forhold til intervensjon etter randomisering. Alle deltagere i studien hadde 16 besøk på kontoret til

studiekiropraktoren, 2 per uke i 8 uker. Deltagerne som var randomisert til 8 behandlinger fikk 8 besøk hos studiekiropraktoren for undersøkelse en gang per uke. Dette ble gjort for å kontrollere for tidsbruk med kiropraktoren og effekten av berøring. Målemetoder var modifisert Von Korff smerte og funksjons skalaer for cervikogen hodepine og nakkesmerter, antall episoder med hodepine siste 4 uker og bruk av medikamenter. Innhenting av resultater ble utført via spørreskjemaer etter 12 og 24 uker, samt via telefonintervju utført av blindet assistent etter 4, 8, 16 og 20 uker. Resultatet av studien viste en klinisk viktig forskjell i effekt mellom spinal manipulasjon og kontrollintervensjonen i favør av spinal manipulasjon. Ingen signifikant forskjell i effekt ble funnet mellom 8 og 16 behandlinger, noe som kan tyde på at et platå i behandlingseffekten kan finnes mellom 8 og 16 behandlinger.

Senna& Machalay (28) utførte en prospektiv singel blindet placebo kontrollert studie med formål å bedømme effekten av spinal manipulasjon ved kroniske korsryggsmerter og å bestemme effekten av vedlikeholdende spinal manipulasjon i forhold til reduksjon av smerte og funksjonsnivå etter en innledende fase med behandling. Seksti pasienter med kroniske korsryggsmerter av en varighet på minst 6 måneder ble randomisert til enten 1) 12 behandlinger med placebo spinal manipulasjon over en periode på en måned, 2) 12 behandlinger bestående av spinal manipulasjon over en periode på en måned, men uten behandling de følgende 9 måneder, og 3) 12 behandlinger over en periode på en måned etterfulgt av behandling hver annen uke de følgende 9 måneder. For å bestemme forskjeller mellom intervensjonene ble smerte og funksjonsmål, almen helsestatus og rygg spesifikk pasient tilfredshet målt ved behandlingsstart, og etter 1, 4, 7 og 10 måneders intervall. Forfatterne konkluderer med at spinal manipulasjon er effektiv for behandling av kronisk uspesifikke korsryggsmerter. For å oppnå langvarig effekt bør vedlikeholdende spinal manipulasjon etter den innledende behandlingssekvensen utføres.

En studie på pasienter med fibromyalgi (29) søkte å undersøke effekten av om en intervensjon bestående av 30 kiropraktiske behandlinger som besto av ischemisk kompresjon og spinal manipulasjon effektivt reduserte smerteintensitet, søvnforstyrrelser og fatigue. Formålet var også å undersøke dose-respons relasjoner og å identifisere baseline karakteristikk som kunne tjene som predatore for resultatet. Måleinstrumentene var selvadministrerte spørreskjemaer ved baseline, etter 15 og 30 behandlinger og en måned

etter siste behandling. Inkluderte pasienter hadde hatt fibromyalgi i minst 3 måneder. Minimum forbedring på 50 % i smerteintensitet fra baseline til slutten av behandlingene ble krevd for å definere pasienten som responder. 15 kvinner fullførte studien og i alt 9 ble klassifisert som respondere. En statistisk signifikant reduksjon av smerteintensitet og bedring av søvnkvalitet og fatigue-nivå ble observert etter 15 og 30 behandlinger, med en signifikant bedring også mellom 15 og 30 behandlinger. Etter 30 behandlinger viste responderne en gjennomsnittlig reduksjon på 77,2 (SD=12,3) i smerteintensitet og en bedring på 63,5 (SD=31,6) i søvnkvalitet og 74,8 (SD=23,1) av fatigue-nivå. Bedringen i de tre målevariablene ble beholdt etter en måned uten behandling. Deltagere med mindre enn 35 % bedring etter 15 behandlinger viste ikke tilfredsstillende respons etter 30 behandlinger. En svakhet med denne studien var at den ikke hadde en kontrollgruppe som fikk annen type behandling.

Leboeuf-Yde et al (30) utførte en prospektiv ukontrollert multisenterstudie der formålet var å beskrive status for korsryggsmerter og funksjon ved inklusjon, 4. behandling, og etter 3 og 12 måneder hos norske pasienter behandlet av kiropraktorer for korsryggsmerter som hadde vart i minst 2 uker og å beskrive forholdet mellom ulike sub-grupper over tid. Målemetoder var selvrapportert smerte målt med skala 0-10 og funksjon målt med revidert Oswestry spørreskjema og måleresultater var gjennomsnittlig smerte og funksjonsverdier og antall smertefrie pasienter. Antall behandlinger etter 4. behandling ble vurdert individuelt av hver behandlende kiropraktor og gjennomsnittlig antall var 9,5 (SD=5,7). Antall pasienter ved inklusjon var 875, 799 ved 4. behandling, 598 etter 3. måneder og 512 etter 12 måneder. Resultatene viste klar bedring mellom inklusjon og 4. behandling både for gjennomsnitt smerte og funksjon og i forhold til smertefrie pasienter. Imidlertid var det så å si ingen videre gjennomsnittlig bedring frem til 3 måneder, mens antall smertefrie pasienter doblet seg. Ved 12 måneder ble det ikke funnet videre bedring, og 80% rapporterte at de hadde erfart tilbakevendende problemer. Mindre enn 1% rapporterte tydelig forverring. Alvorlighet av symptomer ved inklusjon bestemte måleresultatet, milde symptomer viste tendens til forverring mens alvorlige symptomer viste tendens til bedring.

Det er viktig å merke seg at denne studien ikke ble utført som en kontrollert studie for å vurdere resultat av ulik dosering av kiropraktisk behandling, men den kan likevel bidra til

informasjon om når man kan vente et platå av bedring i forhold til manuell behandling av ryggpasienter.

I en studie av dosering av massasje for pasienter med gonartrose (31) ble det utført en RCT for å identifisere optimal dose av massasje innen et 8-ukers behandlingsregime. I alt 125 pasienter med gonarthrose ble inkludert og randomisert til 4 ulike regimer for massasje samt en kontrollgruppe som fortsatte med sin eksisterende behandling uten å få massasje. I de fire massasjegruppene fikk gruppe 1 30 minutter massasje en gang per uke i 8 uker. Gruppe 2 fikk 30 minutter massasje 2 ganger per uke de første 4 uker og så en gang per uke de neste 4 uker. Gruppe 3 fikk 60 minutter massasje en gang per uke i 8 uker. Gruppe 4 fikk 60 minutter massasje 2 ganger per uke de 4 første ukene, deretter 4 uker med 60 minutter massasje en gang per uke. Måleinstrumentene bestod av Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), visuell analog smerteskala, bevegelsesutslag og gangtid 50 feet. Målinger ble gjort ved baseline og etter 8, 16 og 24 uker. Samlet score bedret seg signifikant i gruppen som fikk 60 minutter massasje sammenliknet med gruppen som fortsatte på eksisterende behandling. En dose-respons kurve basert på WOMAC score viste økende effekt med større totaltid for massasje, men med et platå ved 60 minutter en gang per uke.

Studier som søker å øke kunnskapen om dosering av manuelle behandlingsformer for muskel- skjelettplager synes således å være relativt få og fokuserer på kun et element i forhold til begrepet dosering, nemlig antall behandlinger eller total behandlingstid som kreves for å oppnå effekt.

Det synes klart fra RCT på manipulasjon av columna at antall behandlinger og varighet av oppfølging er ulik og ikke evidensbasert (25). Dette er sentrale elementer som kommer inn under begrepet dosering av manuell behandling. Senna&Machaly (28) viser til studier på effekt av manipulasjon på pasienter med kroniske korsryggsmerter (32)(33) og stiller spørsmålet dersom, jo flere behandlinger jo bedre resultat, kan hypotesen fremstilles at dersom spinal manipulasjon utføres over et lengre tidsrom vil de lovende korttidsresultatene kunne videreføres i et lengre tidsperspektiv.

2.4 Dose-responsstudier innen andre former for fysioterapi og folkehelse

Ulike former for trening og øvelser hører tradisjonelt med innen fysioterapi. På disse områdene er det gjort et større antall studier som fokuserer på dose-respons av ulike tilnærminger. Medisinsk Treningsterapi (MTT) er et konsept innen fysioterapi hvor øvelsene er konstruert i forhold til ulike posisjoner (både åpen og lukket kjede) med varierende vekt og bevegelsesutslag for å gjøre pasientene i stand til å utføre øvelser med mange repetisjoner uten økende smerter. Østerås et al (34) utførte en RCT med formål å evaluere to ulike terapeutisk øvelsesregimer hos pasienter med patello-femoralt smertesyndrom. I alt 42 pasienter ble randomisert til en eksperimentgruppe og en kontrollgruppe. Begge grupper fikk 3 behandlinger per uke i 12 uker. Eksperimentgruppen fikk høy- dose, høyt antall repetisjoner MTT, mens kontrollgruppen fikk lav- dose, lavt antall repetisjoner MTT. Gruppene var forskjellige i forhold til antall øvelser, antall repetisjoner og tidsbruk ved utførelse av øvelsesregimene. Variablene som ble registrert var smerte målt med visuell smerteskala (VAS) og funksjon ved bruk av «step-down» test og modifisert Functional Index Questionnaire (FIQ). Resultatene viste signifikant forskjell i favør av eksperimentgruppen for alle måleparametere og forfatterne konkluderer med at høy-dose MTT er mer effektivt enn lav-dose MTT ved pasienter med patellofemoralt smertesyndrom.

Andre studier med fokus på dosering av ulike former for trening og øvelser i forhold til effekt finnes også. Noen nevnes kort her for å illustrere bredden i bruk av dose-respons begrepet i forskning innen fysioterapi. Seynnes et al (35) hadde som formål i sin studie å måle dose-respons effekten av et frivekt-basert treningsprogram ved å sammenlikne effekten av to treningsintensiteter (lav/moderat og høy) av kneekstensorene hos eldre (gjennomsnittsalder 81,5 år) og konkluderte med at det var et sterkt dose-respons forhold mellom treningsintensitet og bedring av styrke av kneekstensorene. I den første dose-respons studien utført på pasienter med subacromiale smerter viste Østerås et al (36) en stor klinisk bedring i favør av høy dose MTT sammenliknet med lav dose MTT.

Dose-respons studier er også utført innen folkehelsestudier. Lee&Skerreret (37) undersøkte i en gjennomgang av publiserte studier dose-respons forholdet mellom fysisk aktivitet og dødelighet (alle årsaker). Følgende variabler ved fysisk aktivitet ble undersøkt: volum,

intensitet, varighet og frekvens. De fant en klar omvendt lineær dose-respons sammenheng mellom volum av fysisk aktivitet og dødelighet hos menn og kvinner og hos yngre og eldre personer. Thune& Furberg (38) gjennomgikk publiserte observasjonsstudier med formål å evaluere om det finnes et dose-respons forhold mellom yrkesrelatert fysisk aktivitet og/eller fritids fysisk aktivitet og kreftrisiko. De konkluderte med at både yrkesrelatert- og fritids fysisk aktivitet beskytter mot generell risiko for kreft, selv om resultatene varierte noe mellom de ulike krefttyper.

2.5 Utprøving av riktig dose for medikamenter

Dosering er et vel innarbeidet begrep innen utprøving av nye medisinske medikamenter. Food and Drug Administration (FDA) beskriver 5 faser for utprøving av et nytt medikament (39). Fase 0 er en undersøkende studie med en begrenset bruk på mennesker uten diagnostisk eller terapeutisk hensikt. Fase 1 er studier vanligvis på friske frivillige med vekt på sikkerhet. Hensikten er å utforske mulige bivirkninger og hvordan medikamentet metaboliseres og skilles ut. I fase 2 samles foreløpige data på effekt ved utprøving på spesielle sykdommer. Virkningen sammenliknes med for eksempel en inaktiv substans (placebo) eller et annet medikament. Sikkerhet og bivirkninger i kort tidsperspektiv vurderes. Fase 3 inneholder studier som samler mer informasjon om sikkerhet og effekt ved å studere ulike populasjoner og ulike doseringer og bruk av medikamentet sammen med andre medikamenter. Fase 4 er studier etter at FDA har godkjent medikamentet for salg. Her samles mer informasjon om medikamentets sikkerhet, effekt eller optimal dose.

I både fase 1 og 2 fokuseres det således på å finne den optimale dosering av medikamentet. I denne sammenhengen stilles spørsmål om hvilken styrke av virkestoffer i medikamentet som skal inntas hver gang og hvor ofte dette skal inntas. I denne fasen søkes også å bestemme Maksimal Tolerert Dose (MTD) og Minimal Effektivitets Dose (MED).

2.6 Behandlingsintervall/ behandlingsfrekvens innen manuell medisin

Som vist ovenfor er dose-respons begrepet vel innarbeidet innen ulike former for fysioterapi, kiropraktikk, folkehelse og farmakologi. Det kan synes som om det innen forskning på manuelle behandlingsintervensjoner er liten fokus på tidsintervallet mellom behandlingene, eller behandlingsfrekvens. Hvor ofte man skal behandle er i dag et spørsmål som i stor grad overlates til den enkelte behandlerens egen subjektive vurdering. Per i dag finnes, ut fra min kunnskap, ikke noen studier av klinisk kontrollert type som søker svar på hvilket behandlingsintervall som gir best effekt ved manuelle behandlingsformer. Det gjelder både manuell terapi, kiropraktikk og osteopati. Føringer på dette ligger likevel i retningslinjer for kiropraktisk praksis. Farabaugh, Dehen&Hawk (40) publiserer anbefalinger i forhold til kiropraktisk behandling av pasienter med kroniske smerter relatert til columna. Hensikten med prosjektet var å utvikle en bred-basert multi-disiplinær konsensus basert på medisinsk og kiropraktisk ekspertise og komme med standardiserte parametere i forhold til behandling og dokumentasjon. Delfi prosesser ble utført elektronisk og RAND/UCLA metode ble brukt til å oppnå konsensus. Av 29 deltagere var 5 ikke kiropraktorer. Enighet ble nådd med hensyn til spesifikke anbefalinger i forhold til behandling, hyppighet, varighet, resultatmåling og kontraindikasjoner for manipulasjon på grunnlag av vitenskapelig evidens og klinisk erfaring. Panelet viser til at behandlings frekvens og varighet vil variere med hensyn til grad av bedring og pasientenes evne til selv-behandling av tilbakevendende problemer. I forhold til vedlikeholdsbehandling anbefales 1-4 behandlinger per måned. Klinikerne bør rutinemessig vurdere pasientenes endring i smerte og funksjon for å bestemme nødvendigheten av videre oppfølging.

I en foreløpig rapport til denne konsensusprosessen (41) beskrives anbefalt behandlingsfrekvens og varighet av oppfølging for innledende behandlingssekvens og vedlikeholdsbehandling separat. Ved akutte og sub-akutte korsryggsmerter anbefales en behandlingsfrekvens på 3 behandlinger per uke, for kroniske korsryggsmerter 2-3 per uke og ved tilbakevendende plager 1-3 per uke. Varighet av oppfølging bør være 2-4 uker for de tre første tilstander og 1-2 uker for den siste. Ved vedlikeholdsbehandling av den samme tilstand anbefales en behandlingsfrekvens på 2-3 behandlinger per uke for akutte og sub-akutte plager og 1-3 for kroniske og tilbakevendende smerter.

I tillegg til dette finnes studier som søker å kartlegge de behandlingsintervall som er brukt i klinisk praksis blant kiropraktorer. Bringsli et al (42) omtaler 2 studier utført for å kartlegge forhold ved vedlikeholdsbehandling, det vil si behandling for å opprettholde et funksjonsnivå, hindre tilbakevendende problemer og holde pasienten så smertefri som mulig. Dette er relativt vanlig innen kiropraktisk behandling. Et av formålene med studiene var å bestemme typisk behandlingsintervall som ble benyttet ved vedlikeholdsbehandling og å sammenlikne dette med vanlig behandling. Kiropraktorer som deltok i studiene ble bedt om å svare på spørsmål om hensikten og innholdet i denne type behandling samt benyttet behandlingsintervall. Det var 178 valide svar i studie 1 og 373 i studie 2. Gjennomsnittlig behandlingsintervall ved vedlikeholdsbehandling var nær 9 uker og for vanlig behandling 2 uker.

Formålet med studien til Sandnes et al (43) var å undersøke hvordan kiropraktiske pasienter med korsryggsmerter fikk berammet time for behandling, med spesiell vekt på pasienter under vedlikeholdsbehandling. De spesifikke studiespørsmålene var: 1. Hvor mange pasienter er under vedlikeholdsbehandling? 2. Finnes det spesielle mønster av behandlingsintervall for pasientene, hvis så er tilfelle, er det forskjell mellom pasienter under vedlikeholdsbehandling og vanlige pasienter? 3. Hvem bestemmer neste behandling, pasienten, kiropraktoren, eller begge, og er det noen forskjeller mellom pasienter under vedlikeholdsbehandling og vanlig pasienter? Data ble innsamlet av kiropraktorstudenter som var til stede under behandlingene.

Til sammen ble data fra 868 pasienter samlet inn. Pasienter under vanlig behandling fikk vanligvis ny time innen en ukes intervall. For pasienter under vedlikeholdsbehandling var behandlingen før aktuelle behandling vanligvis utført 2-4 uker før og neste behandling berammet til mellom 1 og 3 måneder etter. Dette indikerer en gradvis økning i behandlingsintervall. Det var primært kiropraktoren som bestemte tiden for neste behandling.

Disse studiene viser at det er interesse for å kartlegge behandlingsintervall brukt i kiropraktisk klinisk praksis.

Innen osteopatisk medisin er det tradisjon for relativt langt behandlingsintervall.

Osteopatiens grunnlegger, Andrew Taylor Still, la vekt på at kroppen måtte få tid til å reagere

og adaptere etter en behandling, og advarte mot for hyppig behandling. Begrepet «Find it, fix it, leave it alone» (44) hen speiler på at dysfunksjonen(e) skulle finnes og korrigeres, for så å la de være i fred slik at kroppen skulle gjøre en selvkorreksjon ved hjelp av sine selvhelende krefter.

2.7 Dosering av den enkelte konsultasjon innen manuell medisin

I dag er det i stor grad opp til den enkelte behandler å vurdere hvor stor dose behandling som skal gis ved den enkelte konsultasjon. Behandleren vil i praksis vurdere dette ut fra pasientens tilstand. En rekke elementer kan tenkes å spille inn i denne vurderingen. Er det en akutt, langvarig eller kronisk tilstand? Er pasienten i en fase av forverring eller bedring? Har pasienten store smerter? Hvordan er pasientens psykiske tilstand? Hvilke erfaringer om dette er gjort gjennom tidligere behandling av pasienten?

I tillegg vil behandlerens personlige preferanser og bakgrunn/ utdanning kunne tenkes å influere. Noen utøvere av manuell medisin har størst fokus på HVLA- teknikker, noe som i utgangspunktet krever relativt kort behandlingstid. Andre vil fokusere mer på bløtdelsteknikker, noe som krever mer tid med pasienten. Normal behandlingstid hos en utøver av manuell medisin vil normalt ligge mellom 15 og 45 minutter.

Man kan også tenke seg at strukturelle teknikker, som for eksempel HVLA og mobiliseringsteknikker, vil kunne erfares som mer belastende for organismen enn for eksempel indirekte myofascielle teknikker. Dette vil dermed også kunne ansees som et element innen begrepet dosering.

Disse problemstillingene vil i praksis være analogt med styrken i den enkelte tablett innen farmakologien.

Litteratursøk gir ingen funn av studier eller tekster der dette spørsmål er behandlet.

3. PROBLEMSTILLINGER KNYTTET TIL EKSISTERENDE FORSKNING PÅ OMRÅDET

3.1 Hvordan kan dose-respons studier være med på å møte informasjonsbehovet for den manuelle kliniker?

Dagenais&Haldeman (2) understreker den fleksibilitet som er nødvendig i utøvelsen av Evidensbasert Medisin (EBM). «Klinisk resonnering» er også et begrep som er mye brukt innen manuell behandlingsformer. Begrepet innebærer at terapeuten skal være hypotese orientert på den måten at funn hos pasienten skal drive terapeutens vurderinger og valg i behandlingsprosessen. Dette krever stadig evaluering av de intervensjoner som gjøres underveis (45). De ulike behandlere vil ha identifisert, via erfaring, de kategorier av informasjon de har funnet å være spesielt verdifulle for å forstå og behandle pasientenes problemer. Jones& Rivett understreker at en slik terapeut- pasient prosess vil være påvirket av tre hoved faktorer: 1. Egenskaper ved terapeuten, deriblant bredde, dybde og organisering av kunnskap og erfaring vedrørende den type problem som blir behandlet samt profesjonell dyktighet. 2. Egenskaper ved pasienten, deriblant behov, tro, holdninger og villighet til å delta i beslutningstaking vedrørende behandlingen. 3. Egenskaper ved omgivelser og miljø, herunder ressurser, tid, økonomi og profesjonelle og regulatoriske forhold. Dette krever at terapeuten ikke bare vurderer de fysiske diagnostiske funn og muligheter, men også hele bredden av eksterne faktorer som kan påvirke pasientens helse. Spesielt gjelder dette hvordan disse faktorer påvirker pasientens liv og hvilken forståelse pasienten har for disse faktorer og hvordan de kan håndteres.

Carter, Lubinsky& Domholdt (46) diskuterer hva som kjennetegner forskning, og sammenfatter dette i tre hoved kjennetegn: 1. Forskning utfordrer den eksisterende situasjon: Det ligger i forskningens natur at den skal utfordre den eksisterende kunnskap og praksis. Dette kan gjøres ved å identifisere hull i eksisterende kunnskap, systematisk testing av nåværende praksis og undersøke nye behandlingsmetoder. 2. Forskning er kreativ: Forfatterne betoner at forskere er kreative personer som ikke bare ser på hva tidligere autoriteter har lært bort, men som fokuserer på EBM og fremvekst av kombinasjonen kliniker og forsker. 3. Forskning er systematisk: Forskning er, i motsetning til mye av vår kliniske kunnskap, systematisk av natur. Den systematiske oppbygging av forskningens

metodikk søker å isolere behandlings effekt fra annen påvirkning som det vanligvis ikke kontrolleres for i klinisk praksis.

Innen psykoterapi har det lenge vært satt fokus på avstanden mellom forskning og klinisk praksis(47)(48). Hayes SC, Barlow DH og Nelson-Grey RO (49) setter søkelys på den, etter deres mening, betydelige mangel på påvirkning tradisjonell klinisk forskning har på utøvende praksis. Dette har sin bakgrunn i at spørsmål av betydelig interesse for klinikere står ubesvart innen dagens forskning. En viktig årsak til at vi ikke vet svaret på slike spørsmål er at dagens forskning generelt sett ikke tar fatt i dette. Forfatterne diskuterer flere begrensninger av RCT har i forhold til overførbarhet til hverdagen i klinisk praksis. Den rådende eksperimentelle strategi som har vokst frem fra tradisjonell forsknings strategi bygger i stor grad på å behandle større grupper pasienter for å bestemme gjennomsnittresultat og kalkulere signifikans i forhold til en form for kontrollgruppe. Resultatet av dette brukes så til å slutte at behandlingen kan eller ikke kan brukes på en individuell pasient med tilsvarende diagnose. Klinikere kan lett bli desillusjonert med hensyn til relevansen av slik tradisjonell klinisk forskning i forhold til deres effekt med individuelle pasienter og komplekse problemer. Selv om forfatterne har sin bakgrunn innen atferdsterapi, påpeker de at dette også gjelder innen rehabiliteringsmedisin.

Disse problemstillinger er betydelig mindre fokusert innen fagfeltet manuell medisin, men ikke mindre aktuelt. Keating & Calderon (50) setter fokus på temaet innen kiropraktikk allerede på 1980-tallet. De påpeker at rollen som forsker i for stor grad blir sett på av klinikere som noe fjernt fra den kliniske hverdag. Forfatterne argumenterer for at klinikerne er kilden til forskningsspørsmål. For eksempel hvilke pasienter vil ha nytte av hvilke typer intervensjon. Fordi klinikerne er den som har nærkontakt med pasientene, er disse best i stand til å stille viktige spørsmål. Hver pasient blir sett på som fokus av intens undersøkelse, og behandlingen blir sett på som en test av den kliniske hypotesen. Mangel på forventet resultat leder forsknings- klinikerne til å revurdere den initiale hypotesen.

Mye har skjedd innen manuell medisinsk forskning siden Keating & Calderons artikkel i 1987, men dessverre er problemstillingene de reiser fortsatt like aktuelle. Dagens forskning er i stor grad konsentrert om effektstudier med formål å undersøke effekten av manuelle intervensjoner sammenliknet med andre typer intervensjon. I tillegg drives det mye

basisforskning, blant annet innen fysiologi og nevrologi som kan gi klinikerer verdifull kunnskap. En tredje type forskning er ulike spørreundersøkelser med formål å kartlegge dagens praksis. Disse typer forskning er alle verdifulle på hver sin måte, men ingen av dem gir klinikerer veldig konkret kunnskap som kan brukes når valg i forhold til behandling av den enkelte pasient skal tas.

I forbindelse med konferansen « Forum for Back Pain Research in Primary Care» ved Syddanske Universitet oktober 2012 uttaler professor Jan Hartvigsen, Institutt for Idrett og Biomekanikk, til universitetsbladet Ny Viden at en ny undersøkelse fra World Health Organization (51) viser at ryggsmarter nå er blant de 5 mest alvorlige lidelser i verden i forhold til å påvirke folks mobilitet og livskvalitet. For 10 år siden var ryggsmarter ikke blant de 100 sykdommer som påvirker folks funksjon mest i hverdagen. Han påpeker at det er behov for å se forskningen på en ny måte, blant annet fordi ny viten ikke blir omsatt i praksis. Han oppfordrer til å lage utradisjonell forskning og å «tenke ut av boksen».

Det er svært viktig at den evidens som kan hentes inn av klinikerer fra forskningen er så presis og klinisk relevant som mulig. Forskningen må søke, i større grad enn det som til nå har vært tilfelle, å vise vei i flest mulig av de veivalg som må tas underveis i en behandlingsserie. I denne forbindelse kan det blant annet være naturlig å søke bedret evidens for hva som er optimal dosering. Evidensutvikling på dette området vil kunne gi verdifulle bidrag til begrepene EBM og klinisk resonnering.

Det naturlige neste skritt vil være å bruke adekvate studiedesign med formål å estimere optimalt behandlingsintervall som en naturlig del av dose-respons begrepet, som et tillegg til antall behandlinger. Her vil spesielt interaksjonen mellom antall behandlinger og behandlingsintervall være interessant å studere. De ulike klassiske gruppe-design vil være lite egnet til denne type forskning. Det er derfor nødvendig å se på andre design som kan egne seg bedre.

4. DESIGN FOR OPTIMAL DOSERING AV MANUELLE BEHANDLINGSFORMER

4.1 Multi-faktorielle design

Multi-faktorielle design har lenge vært i bruk innen den farmasøytiske industrien. Pocock (52) beskriver bruk av multi-faktorielle design innen utprøving av medikamenter. Han påpeker at en fordel med slike design er at de muliggjør studie av effekten av kombinasjon av ulike behandlinger. Altman (53) vektlegger nødvendigheten av eksperthjelp for statistisk analyse ved slike studier og at svakheter ved designet ikke kan korrigeres senere. Han påpeker nødvendigheten av å knytte designet til studiens formål.

Carter, Lubinsky & Domholdt (46) viser til at multi-faktorielle design ofte brukes innen rehabiliterings forskning. Hensikten med slike design innen rehabilitering vil vanligvis være at man ikke bare er interessert i å studere effekten av de ulike faktorene på den avhengige variabel, men også effekten av kombinasjonen av faktorene på den avhengige variabel. For eksempel kan et slikt design brukes til å undersøke effekten av 3 ulike behandlingsintervensjoner på en pasientgruppe. Samtidig kan man være interessert i om effekten varierer mellom 2 ulike behandlere. Ved et slikt design vil hver behandler eksponeres for hver behandlingsintervensjon. Et multi-faktorielt design der disse faktorene kombineres vil gjøre det mulig å analysere effekten av de ulike behandlingsintervensjonene opp mot hverandre, om de ulike behandlerne har forskjellig effekt samt kombinasjonen av behandlingsintervensjon og behandler.

4.2 Response surface pathway design

Mange faktorer påvirker det antall pasienter som må inkluderes i en kontrollert klinisk studie. I dose respons studier er opp til nå de mest benyttede designet basert på «Up and Down» (UPD) metodikk (54). De fleste av disse designene har svakheter og er blitt erstattet av 3+3 designet (55) og «Random Walk» (RW) design (56). Blant de nylig lanserte design typene som er anvendbare i en lang rekke kliniske dose respons situasjoner er «Response Surface Pathway design» (RSP). Dette er også et RW design som lett kan tilpasses ulike kliniske formål og situasjoner (57)(58). RSP design er et design som begrenser det nødvendige antall pasienter til et absolutt minimum uten å miste styrke og utsagnskraft. Det

er flere styrker med dette designet. For de faktorer man ønsker å studere påvirkningen av med hensyn til effekt defineres et vindu basert på klinisk erfaring. Man starter da med et mindre antall pasienter i midten av dette vinduet og basert på de effekter man oppnår økes eventuelt reduseres den gitte faktoren for neste gruppe pasienter som inkluderes i studien. På denne måten titrerer designet seg fram til det området for den gitte faktoren som gir best effekt.

En studie med et design av denne typen vil derfor i stor grad reflektere klinisk praksis.

5. BESKRIVELSE AV UTFØRT STUDIE

5.1 Bakgrunn

Som en del av Masteroppgaven i helsefag- fysioterapivitenskap ved Universitetet i Bergen ble det perioden november 2011 til mai 2012 gjennomført en studie på pasienter med langvarige uspesifikke korsryggsmerter i Halden. Studiens navn var «Osteopatisk behandling av pasienter med langvarige uspesifikke korsryggsmerter. En dose-respons studie.» Presentasjon av problemområdet, sentral teori på området og tidligere forskning på området er presentert under kapittel 1 og 2. Utgangspunktet for studien var at metoden som ble testet ut var egnet for alle typer manuelle behandlingsformer. Type av manuell behandling var således underordnet i denne studien.

I det følgende gis en utvidet beskrivelse av gjennomføringen av studiens metode og materiale samt diskusjon av resultat. Det gis også en gjennomgang av erfaringer og utfordringer som oppstod i forbindelse med den praktiske gjennomføringen. Formålet med dette er å lære av erfaringene slik at gjennomføringen av en eventuell fremtidig utvidet studie vil kunne skje med minst mulig problemer.

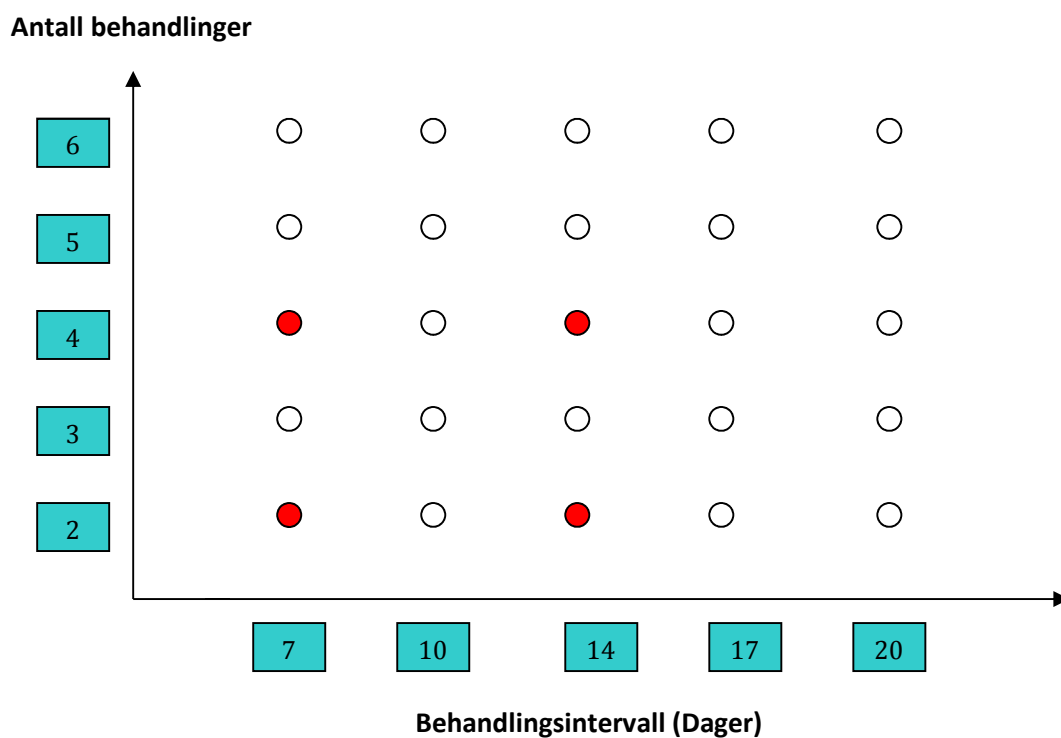
5.2 Studiens formål

Formålet med denne fase 1 studien var å estimere den kombinasjon av antall behandlinger og tidsavstanden mellom behandlingene som gir den optimale effekten av osteopatisk behandling på pasienter med langvarige uspesifikke korsryggsmerter.

5.3 Metode

I dette prosjektet ble "Antall behandlinger" og "Behandlingsintervall" benyttet som design faktorer. Dette er elementer som inngår i begrepet dosering av behandlingen. Spesielt interessant er faktoren «Behandlingsintervall», da dette tidligere ikke synes å ha blitt studert gjennom randomiserte kliniske studier som et element innen manuelle behandlingsformer.

Studien ble utført som en åpen, randomisert, single senter studie. For best å kunne svare på formålet ble det benytte et 2^n faktorelt design hvor n betegner antallet utfall av de 2 faktorene (Fig. 5.1). Antallet utfall er en multinomisk faktor hvor begrensningen ligger i det praktisk gjennomførbare samt det klinisk relevante. Jo flere observasjoner, jo bedre estimering. For å kunne estimere variansen er minste antall i hvert observasjonspunkt lik 3.



Figur 5.1: n^2 design illustrert med $n=5$. De røde punktene markerer den studerte behandlingsgruppe i 2^2 designet.

Studien ble gjennomført som en randomisert singel senter forsøk med et 2^2 faktorielt design. Pasientene er randomisert til hver av de fire behandlingsregimene ved hjelp av blokkrandomisering med fast blokkstørrelse på 4.

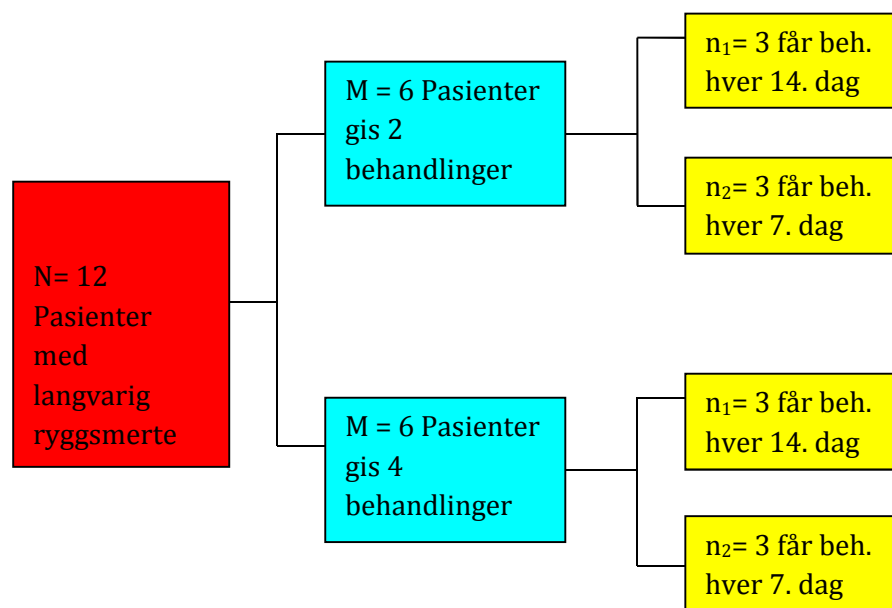
Jo flere nivåer man inkluderer for hver av faktorene, jo bedre styrke vil man opplagt få i studien. Imidlertid vil dette også reflekteres i det antall pasienter man må inkludere. En av styrkene til denne type design er at man kan utvide studien med flere studier innen samme prosjekt og dermed dekke større deler av responsflaten

Her velges det 2 nivåer for hver av faktorene (Fig.3.2). Disse vil være:

Faktor 1 (Antallet behandlinger): 2 & 4

Faktor 2 (Behandlingsintervall): 7 & 14 dager

I forhold til Behandlingsintervall ble det, etter konferanse med veiledere, besluttet at avvik på +/- 1 dag kunne godtas uten at dette medførte behandlings avbrudd.



Figur 5.2: Studiens flyt diagram.

5.4 Utvalg

5.4.1 Referansepopulasjon

Referansepopulasjonen bestod av pasienter av begge kjønn mellom 18 og 67 år med langvarig uspesifikke korsryggsmerter definert som smerter i området mellom 12. ribbe og glutealfoldene, med eller uten radierende smerter til underekstremitetene.

Pasienter i referansepopulasjonen som fylte minst en av de følgende kriterier ble ekskludert fra studiepopulasjonen:

- Ryggplager som debuterer, eller oppfattes annerledes enn tidligere plager, ved alder under 20 eller over 55 år.
- Konstante smerter, evt. tiltagende over tid; hvilesmerter.
- Generell sykdomsfølelse, feber og/eller vekttap.
- Traume, svulst, bruk av steroider eller immunsuppressiva, stoffmisbruk.
- Utbredte nevrologiske utfall.
- Derformitet i ryggsøylen.
- Høy SR, uttalt morgenstivhet med varighet over en time.
- Diagnostisert fraktur (traume), neoplasme, inflammatorisk og infeksjøs ryggglidelse.
- Viscerale sykdommer som nyrestein og aortaneurisme.
- Symptomer på cauda equina syndrom og/eller progredierende nevrologiske utfall som tilsier øyeblikkelig hjelp-henvisning til nevrokirurgisk eller ortopedisk avdeling.
- Sensibilitetstap/ pareser i perineum, urinretensjon/lekkasje, svekket sphinktertonus, patologiske sacrale reflekser, progredierende pareser, paralyser.
- Pasienter med alkohol eller rusproblemer
- Pasienter som ikke kan lese eller uttrykke seg på norsk
- Psykisk ustabile pasienter.

5.4.2 Studieutvalg og rekruttering av pasienter

I alt 8 kvinner og 4 menn med gjennomsnittsalder 45,8 år (24-62 år) og med Body Mass Index (BMI) 26,0 kg/m² (22,5-30,1) ble rekruttert fra to legekantor i Halden, av i alt tre leger. Foreløpig inklusjon av pasientene ble utført av de respektive legene i henhold til inklusjonskriterier. Legene vurderte i denne sammenhengen også om gyldige eksklusjonskriterier forelå. Pasientene som sa seg interessert i deltagelse i studien etter en kort muntlig orientering om studien, fikk med seg et skriv hjem der studien ble nøyere beskrevet. Skrivet inneholdt også en samtykkeerklæring. De fikk beskjed om at deltagelse var frivillig og at de selv skulle ta kontakt med studieleder dersom de ønsket å delta. Dersom de ønsket dette måtte samtykkeerklæring underskrives og dateres. De 12 første som tok kontakt med studieleder ble så endelig inkludert i studien.

5.4.4 Randomiseringsprosedyre

Første konsultasjon hos studieleder ble innledet med at pasientene ble allokert til en av de 4 intervensjonsgruppene ved hjelp av blokk randomisering. Dette ble utført på følgende måte: Studieleder hadde på forhånd satt opp en tallrekke på 1-12, der de ulike tallene representerte pasientnumrene. Tallrekken ble så delt i 4 grupper:

Gruppe 1: Pasientnummer 1-3: 2 behandlinger, behandlingsintervall 14 dager.

Gruppe 2: Pasientnummer 4-6: 2 behandlinger, behandlingsintervall 7 dager.

Gruppe 3: Pasientnummer 7-9: 4 behandlinger, behandlingsintervall 14 dager.

Gruppe 4: Pasientnummer 10-12: 4 behandlinger, behandlingsintervall 7 dager.

Før undersøkelse trakk pasienten en lapp fra en bolle. Ved inklusjon av første pasient lå det 12 lapper nummerert fra 1-12 i bollen. Nummeret som pasientene trakk utgjorde hennes/hans pasientnummer og bestemte hvilken gruppe hun/han ble randomisert til ut fra forhåndsbestemt gruppering som vist ovenfor. Lappen ble så kastet. På den måten ble antall lapper i bollen gradvis redusert etter hvert som nye pasienter ble inkludert.

Før undersøkelse ble pasienten så bedt om å fylle ut måleskjemaene (Numerisk Smerte Skala og Oswestry). Studieveileder gikk gjennom veiledningen for hvert skjema med pasienten og

sikret seg at alt var forstått. Pasienten fikk så den tid hun/han trengte for å fylle ut skjemaene. Data fra disse utgjorde da baseline data for Numerisk Smerte Skala og Oswestry. Før undersøkelse og behandling ble pasienten gitt en konvolutt som inneholdt spørreskjemaer for neste utfyllinger og datoer for dette. Pasientnummer og datoer ble av studieleder registrert på eget skjema.

5.4.5 Undersøkelse

Etter randomisering ble det foretatt anamneseopptak og ortopedisk og osteopatisk undersøkelse etter vanlige kliniske prosedyrer.

5.4.6 Behandling

Den osteopatiske behandlingen av pasientene ble utført umiddelbart etter undersøkelse av studieleder. Behandlingen var pragmatisk utformet og skulle avspeile en behandling utført i vanlig klinisk praksis. Studieleder vurderte ut fra anamnese og funn ved undersøkelse hva type behandling som skulle gjøres. Somatiske dysfunksjoner i hele kroppen som ble ansett som relevante ble søkt korrigert ved hjelp av ulike teknikker. Teknikkene bestod av manipulasjon (HVLA), mobilisering, myofascielle teknikker og funksjonelle teknikker. Inkluderte pasienter kunne fortsette med allerede etablert medikamentell behandling, men ikke introdusere annen ny behandling i oppfølgingsperioden, dvs. en periode på 8 uker.

5.5 Variabler

5.5.1 Demografiske faktorer

Av demografiske data ble pasientenes alder, kjønn, vekt og høyde registrert. BMI ble regnet ut.

5.5.2 Anamnese

Av anamnestiske data ble år for debut av ryggplager, annen sykdom og samtidig behandling registrert.

5.5.3 Effektvariabler

Studiens to hoved variabler var:

- 1: Pasientens egenrapportering av smerte og daglig funksjon på Oswestry liste for funksjonsbegrensninger (ODI), versjon 2.0.
- 2: Pasientens egenrapportering av smerte siste uke bedømt gjennom Numerisk smerteskala (NRS).

Egenrapporteringsskjemaene ble fylt ut av pasientene ved inklusjon og 2 uker etter siste behandling. I tillegg fylte 3 av gruppene ut skjemaene 8 uker etter inklusjon. Dette gjaldt ikke gruppen som fikk 4 behandlinger med 14 dagers intervall, da målingen to uker etter siste behandling falt på 8 uker etter inklusjon.

På denne måten vil de 4 gruppene kunne sammenliknes både i forhold til målingsresultater 2 uker etter siste behandling og i forhold til målingsresultater 8 uker etter inklusjon.

Samtlige inkluderte pasienter besvarte skjemaene til rett tid. De fleste ble påminnet per telefon samme dag eller dagen før for å hindre drop out.

5.6 Datainsamlinger

Samtlige data ble registrert manuelt på observasjonsskjema (CRF). Data fra pasientens egenrapporteringsskjemaer ble overført manuelt av studieleder til egne CRF. Samtlige data ble punchet dobbelt inn i en access database. Disse ble senere bli kontrollert mot hverandre og ga basis for selve databasen. Denne basisdatabasen ble konvertert til en SAS-database hvor screening-analyse ble gjennomført for å avsløre logiske feil. Etter opprettelse av disse ble databasen låst og kopi for statistisk analyse foretatt.

5.7 Analyse

Forventet kontinuerlig fordelte variabler er uttrykt som gjennomsnittsverdier med 95% konfidensintervall konstruert ved bruk av Student prosedyre (53). Kategoriske variabler er uttrykt in kontigens tabeller (59). Både sammenlikning innen og mellom grupper ble utført tohalet og forskjeller ble betraktet som signifikant dersom p-verdien var under et nivå på 5%. Responsflate og multippel lineær regresjon analyse ble brukt for analyse av forventet kontinuerlig fordelte variabler (60). En ANOVA modell ble brukt for analyse av endringer innen gruppe (61). Kontigenstabell analyse ble brukt for analyse av de kategoriske variabler (59).

5.8 Etske betraktninger

Søknad ble sendt Regional Etisk Komite (REK) region Vest og godkjent 29. september 2011. Alle pasienter som ble inkludert underskrev på skriftlig samtykke om at han/hun frivillig deltok i studien og at han/hun hadde mottatt relevant informasjon om studien. Inkluderte pasienter ble anonymisert.

5.9 Kostnader, utsryr, ressurser

5.9.1 Kostnader

Inkluderte pasienter ble behandlet gratis, kostnad ble dekket av studieleder. Kostnader til statistisk veiledning og analyse ble dekket av avtale mellom statistisk veileder og studieleder. Kostnader til faglig veiledning av veileder fra Universitetet i Bergen (UiB) ble dekket av UiB. Datakostnader ble dekket av studieleder.

5.9.2 Utstyr

Nødvendig utstyr (behandlingsbenk, datautstyr etc.) var tilgjengelig på studieleders kontor.

6. PROBLEMSTILLINGER KNYTTET TIL UTØRT STUDIE

6.1 Bakgrunn

Denne studien var en studie med et lite antall pasienter (n=12). Studien har et for lite antall pasienter til at konklusjoner i forhold til optimal dosering av denne type behandling kan bestemmes. Et sekundært formål med studien var derfor å teste designet i praksis for å eventuelt kunne avsløre forhold som kan vanskeliggjøre og/eller umuliggjøre denne type studier med et større antall pasienter. Disse vil være verdifulle å ta med seg i en eventuell utvidet tilsvarende studie.

6.2 Erfarte utfordringer knyttet til gjennomføring av studien

En av variablene i denne pilotstudien er Behandlingsintervall, nærmere bestemt 7 og 14 dager. Et avvik på +/- 1 dag kunne godtas. Avvik ut over dette førte til behandlings avbrudd. Ved første konsultasjon ble alle datoer for resterende 1 eller 3 behandlinger bestemt, avhengig om pasienten var i en gruppe med 2 eller 4 behandlinger. Disse fremkom som en følge av dato for første konsultasjon. Studien viste seg mulig å gjennomføre uten drop out. Imidlertid ser jeg noen utfordringer ved dette i forhold til en eventuell studie med et større antall pasienter. Lengre ferier for pasient eller behandler vil kunne påvirke muligheten for å få utført behandling på rett dato. Dette gjelder spesielt i perioder for sommerferie, juleferie og påskeferie, men kan også være aktuelt på andre tidspunkt av året.

Ved første konsultasjon ble pasienten randomisert til en av i alt 4 grupper. Når dato for første konsultasjon ble satt opp måtte det således tas høyde for at pasienten i utgangspunktet måtte være i stand til å møte på samme ukedag opp til 6 uker fremover (dersom pasienten var i gruppe med 4 behandlinger og 14 dagers behandlingsintervall). Uansett hvilken gruppe, ville disse dagene kunne falle sammen med ferier, feriedager eller helligdager. Dersom behandlingsintervall av annen varighet enn 7, 14, 21 osv. velges, vil korrekt dato også kunne fall på helgedager, selv om første konsultasjon skjer på en ukedag. Dette gjaldt for både behandleren og pasienten, noe som gjorde denne usikkerheten i realiteten dobbel. I denne studien var det bare en behandler, noe som gjorde dette til et

sårbart punkt. Ved noen anledninger var det i denne studien nødvendig å bruke det tillatte avvik på +/- 1 dag.

Det viste seg relativt enkelt å utføre studien i vanlig klinisk praksis. Noe mere tid ved første konsultasjon var nødvendig. Avsatt tid var her 1,5 timer, noe som ga nok tid for informasjon, utfylling av NRS og ODI for basisdata og demografiske data, undersøkelse og behandling. Dette var 0,5 timer mer enn en vanlig første konsultasjon med ny pasient. Tid for resterende konsultasjoner var 0,5 timer, som ellers i klinisk praksis. Selve behandlingen skilte seg ikke ut fra den som utføres i vanlig klinisk praksis.

7. UTDYPENDE KOMMENTAR TIL STUDIENS RESULTATER

7.1 Bakgrunn for kommentar

Studiens resultater er presentert og diskutert i artikkelen. Diskusjonen er konsentrert rundt designet som er brukt og hvilke muligheter og begrensninger dette gir. Av plasshensyn er noen aktuelle problemstillinger utelatt. Disse vil bli nærmere belyst i det følgende.

7.2 Pasientenes forventning

Studiens resultater peker i retning av at behandlingsintervallet er av større betydning enn antall behandlinger i forhold til de effektmål som er brukt. Dette kan virke overraskende. En variabel som kan ha påvirkning her er pasientenes forventning. I studien er behandlingsintervallene 7 og 14 dager brukt. Et 14 dagers intervall kanskje lenger enn det som pasientene anser som ideelt. Det kan således være en mulighet for at dette har påvirket deres oppfatning av smerte og funksjon i negativ retning, slik at disse pasientene dermed har scoret dårligere på ODI og NSR enn de som har hatt 7 dagers behandlingsintervall. Det vil være umulig å tallfeste en slik grad av mulig påvirkning, men dette bør tas med i vurderingen av resultatene. Bishop et al (62) undersøkte pasientenes forventning i forhold til ulike intervensjoner for pasienter med LBP og hvordan spesielle forventninger i forhold til

manipulasjon av columna påvirket resultatet i forhold til selvrapportert funksjon. De fant at pasienter som søkte hjelp for LBP forventer at en aktiv intervensjon og manuell terapi vil bedre deres smerter mer enn intervensjoner som traksjon, hvile, kirurgi og medikasjon. Selv om funnene i denne studien ikke direkte kan overføres til foreliggende studie, gir det likevel indikasjon på at pasientene har forventninger til type intervensjon og at dette således kan påvirke resultatet. Høy grad av tro på at behandlingen virker kan ha positiv effekt på forløpet av LBP hos visse pasienter, men effekten vil avhenge av interaksjonen mellom pasient og behandler (63).

7.3 Ulik årsak til pasientenes plager

I studien er det kun kontrollert for alder, vekt og høyde. Uspesifikke langvarige korsryggsmerter er åpenbart en diagnose med multifaktoriell årsakssammenheng. Det kan derfor diskuteres om det burde vært kontrollert for flere faktorer i forhold til de inkluderte pasientene. Waddell (5) nevner over 20 ulike risikofaktorer for korsryggsmerter og deler disse inn i tre grupper; individuelle, miljømessige og psykososiale. Det er sannsynlig at disse faktorene også vil kunne påvirke resultatet av en manuell behandling. I en eventuell ny, større studie vil det være nødvendig å gjennomgå disse faktorene nøye på forhånd for vurdering i forhold til behovet for å ta de med. Når så mange faktorer skal kontrolleres for vil det imidlertid være nødvendig med et stort antall pasienter i hver gruppe for å øke sannsynligheten for at gruppene er like i forhold til kontrollerte faktorer. Dette vil kunne være med på å gjøre den praktiske gjennomføringen av studien vanskeligere.

8. REFERANSER

1. Lærum E, red., redaktør. Nasjonale kliniske retningslinjer Korsryggsmerter- med og uten nerverotutstråling. Formi Formidlingsenheten for muskel- og skjelettlidelser Sosial- og helsedirektoratet; 2007.
2. Dagenais S, Haldeman S. Evidence-Based Management of Low Back Pain. St Louis Missouri: Elsevier Mosby; 2012.
3. Von Korff M, Saunders K. The course of back pain in primary care. Spine. 15. desember 1996;21(24):2833–2837; discussion 2838–2839.
4. Lemeunier N, Leboeuf-Yde C, Gagey O. The natural course of low back pain: a systematic critical literature review. Chiropr. Man. Ther. 2012;20(1):33.
5. Waddell G. The Back Pain Revolution. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004.
6. Staff PH. Når plager blir sykdom. Kognitiv behandling ved sammensatte lidelser. Kristiansand: Høyskoleforlaget; 2009.
7. Main CJ, Sullivan MJL, Watson PJ. Pain Management. Practical applications of the biopsychosocial perspective in clinical and occupational settings. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.
8. Vleeming A, Mooney V, Stoeckart R. Movement, Stability & Lumbopelvic Pain. Integration of research and therapy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
9. Manchikanti L, Heavner JE, Racz GB, Mekhail N, Schultz DM, Hansen HC, mfl. Methods for evidence synthesis in interventional pain management. Pain Physician. januar 2003;6(1):89–111.
10. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach it. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.

11. Brean A. What is a medical truth? Tidsskr. Den Nor. Lægeforen. Tidsskr. Prakt. Med. Ny Række. 19. februar 2013;133(4):381.
12. McGrath MC. From distinct to indistinct, the life cycle of a medical heresy. Is osteopathic distinctiveness an anachronism? Int. J. Osteopat. Med. mars 2013;16(1):54–61.
13. Cotton A. Osteopathic principles in the modern world. Int. J. Osteopat. Med. mars 2013;16(1):17–24.
14. Evans DW. Osteopathic principles: More harm than good? Int. J. Osteopat. Med. mars 2013;16(1):46–53.
15. Petty NJ, Thomson OP, Stew G. Ready for a paradigm shift? Part 1: introducing the philosophy of qualitative research. Man. Ther. august 2012;17(4):267–74.
16. Moore A, Petty N. Evidence-based practice--getting a grip and finding a balance. Man. Ther. november 2001;6(4):195–6.
17. Milanese S. The use of RCT's in manual therapy--are we trying to fit a round peg into a square hole? Man. Ther. august 2011;16(4):403–5.
18. Littlewood C. The RCT means nothing to me! Man. Ther. desember 2011;16(6):614–7.
19. Malterud K. The art and science of clinical knowledge: evidence beyond measures and numbers. Lancet. 4. august 2001;358(9279):397–400.
20. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. Spine. juni 2011;36(13):E825–846.
21. Assendelft WJJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. Ann. Intern. Med. 3. juni 2003;138(11):871–81.
22. Bronfort G, Haas M, Evans R, Kawchuk G, Dagenais S. Evidence-informed management of chronic low back pain with spinal manipulation and mobilization. Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc. februar 2008;8(1):213–25.

23. Licciardone JC, Brimhall AK, King LN. Osteopathic manipulative treatment for low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bmc Musculoskelet. Disord.* 2005;6:43.
24. American Osteopathic Association guidelines for osteopathic manipulative treatment (OMT) for patients with low back pain. *J. Am. Osteopath. Assoc.* november 2010;110(11):653–66.
25. Haas M, Group E, Kraemer DF. Dose-response for chiropractic care of chronic low back pain. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* oktober 2004;4(5):574–83.
26. Haas M, Group E, Aickin M, Fairweather A, Ganger B, Attwood M, mfl. Dose response for chiropractic care of chronic cervicogenic headache and associated neck pain: a randomized pilot study. *J. Manipulative Physiol. Ther.* desember 2004;27(9):547–53.
27. Haas M, Spegman A, Peterson D, Aickin M, Vavrek D. Dose response and efficacy of spinal manipulation for chronic cervicogenic headache: a pilot randomized controlled trial. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* februar 2010;10(2):117–28.
28. Senna MK, Machaly SA. Does maintained spinal manipulation therapy for chronic nonspecific low back pain result in better long-term outcome? *Spine.* 15. august 2011;36(18):1427–37.
29. Hains G, Hains F. A combined ischemic compression and spinal manipulation in the treatment of fibromyalgia: a preliminary estimate of dose and efficacy. *J. Manipulative Physiol. Ther.* mai 2000;23(4):225–30.
30. Leboeuf-Yde C, Grønstedt A, Borge JA, Lothe J, Magnesen E, Nilsson Ø, mfl. The Nordic back pain subpopulation program: a 1-year prospective multicenter study of outcomes of persistent low-back pain in chiropractic patients. *J. Manipulative Physiol. Ther.* februar 2005;28(2):90–6.
31. Perlman AI, Ali A, Njike VY, Hom D, Davidi A, Gould-Fogerite S, mfl. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized dose-finding trial. *Plos One.* 2012;7(2):e30248.

32. Stig LC, Nilsson Ø, Leboeuf-Yde C. Recovery pattern of patients treated with chiropractic spinal manipulative therapy for long-lasting or recurrent low back pain. *J. Manipulative Physiol. Ther.* mai 2001;24(4):288–91.
33. Fritz JM, Brennan GP, Leaman H. Does the evidence for spinal manipulation translate into better outcomes in routine clinical care for patients with occupational low back pain? A case-control study. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* juni 2006;6(3):289–95.
34. Østerås B, Østerås H, Torstensen TA, Vasseljen O. Dose-response effects of medical exercise therapy in patients with patellofemoral pain syndrome: a randomised controlled clinical trial. *Physiotherapy.* 24. juli 2012;
35. Seynnes O, Fiatarone Singh MA, Hue O, Pras P, Legros P, Bernard PL. Physiological and functional responses to low-moderate versus high-intensity progressive resistance training in frail elders. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* mai 2004;59(5):503–9.
36. Osterås H, Torstensen TA. The dose-response effect of medical exercise therapy on impairment in patients with unilateral longstanding subacromial pain. *Open Orthop. J.* 2010;4:1–6.
37. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med. Sci. Sports Exerc.* juni 2001;33(6 Suppl):S459–471; discussion S493–494.
38. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med. Sci. Sports Exerc.* juni 2001;33(6 Suppl):S530–550; discussion S609–610.
39. ClinicalTrials.gov [Internett]. [sitert 14. mars 2013]. Hentet fra: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/phase>
40. Farabaugh RJ, Dehen MD, Hawk C. Management of chronic spine-related conditions: consensus recommendations of a multidisciplinary panel. *J. Manipulative Physiol. Ther.* september 2010;33(7):484–92.

41. Globe GA, Morris CE, Whalen WM, Farabaugh RJ, Hawk C. Chiropractic management of low back disorders: report from a consensus process. *J. Manipulative Physiol. Ther.* desember 2008;31(9):651–8.
42. Bringsli M, Berntzen A, Olsen DB, Hestbæk L, Leboeuf-Yde C. The Nordic Maintenance Care Program: Maintenance care - what happens during the consultation? Observations and patient questionnaires. *Chiropr. Man. Ther.* 2012;20(1):25.
43. Sandnes KF, Bjørnstad C, Leboeuf-Yde C, Hestbaek L. The Nordic maintenance care program--time intervals between treatments of patients with low back pain: how close and who decides? *Chiropr. Osteopat.* 2010;18:5.
44. Kuchera WA, Kuchera ML. *Osteopathic Principles in Practice*. Second edition. Columbus Ohio: Greyden Press; 1993.
45. Jones M, Rivett DA. *Clinical Reasoning for Manual Therapists*. Edinburgh: Butterworth Heinemann; 2004.
46. Carter RE, Lubinsky J, Domholdt E. *Rehabilitation Research. Principles and applications*. Fourth edition. St Louis: Elsevier Saunders; 2011.
47. Teachman BA, Drabick DAG, Hershenberg R, Vivian D, Wolfe BE, Goldfried MR. Bridging the gap between clinical research and clinical practice: introduction to the special section. *Psychotherapy.* juni 2012;49(2):97–100.
48. Hershenberg R, Drabick DAG, Vivian D. An opportunity to bridge the gap between clinical research and clinical practice: implications for clinical training. *Psychotherapy.* juni 2012;49(2):123–34.
49. Hayes SC, Barlow DH, Nelson-Grey RO. *The Scientist Practitioner. Research and Accountability in the age of Managed Care*. Second edition. Boston: Allyn and Bacon; 1999.
50. Keating JC Jr, Calderon L. Clinical research preparation for chiropractors: implementing a scientist-practitioner model. *J. Manipulative Physiol. Ther.* juni 1987;10(3):124–9.

51. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, mfl. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 15. desember 2012;380(9859):2163–96.
52. Pocock SJ. *Clinical Trials. A Practical Approach*. Chichester: John Wiley& sons; 1996.
53. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Boca Raton: Chapman&Hall/CRC; 1999.
54. A System of Health Accounts [Internett]. [sitert 8. mai 2013]. Hentet fra: <http://www.oecd.org/els/health-systems/asystemofhealthaccounts.htm>
55. Bruce RD. An up-and-down procedure for acute toxicity testing. *Fundam. Appl. Toxicol. Off. J. Soc. Toxicol.* februar 1985;5(1):151–7.
56. Tsutakawa RK. Random Walk Design in Bio Assay. *J Am Stat Ass.* september 1967;1(62 (319)):842–56.
57. Dewi S, Aune T, Aasen JB, Smith AJ, Larsen S. The development of Response Surface Pathway design in toxicity study. *Lab Anim.* mai 2013;
58. Dewi S, Kristiansen V, Lindæker-Jensen S, Larsen S. Between- and within patient, n-level Response Surface Pathway Design in dose-finding studies. *Bmc Med. Methodolgy.* april 2013;
59. Agresti A. *Categorical data analysis*. 2nd ed. New Jersey: John Wiley& sons; 2002.
60. Montgomery DC MR. *Response Surface Methodology; Process and Product Optimization using Designed Experiments*. New Jersey: John Wiley& sons; 2002.
61. Senn S. *Cross- over Trials in Clinical Research*. 2nd ed. Chichester: John Wiley& sons; 2002.
62. Bishop MD, Bialosky JE, Cleland JA. Patient expectations of benefit from common interventions for low back pain and effects on outcome: secondary analysis of a clinical trial of manual therapy interventions. *J. Man. Manip. Ther.* februar 2011;19(1):20–5.

63. Goldstein MS, Morgenstern H, Hurwitz EL, Yu F. The impact of treatment confidence on pain and related disability among patients with low-back pain: results from the University of California, Los Angeles, low-back pain study. *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* december 2002;2(6):391–399; discussion 399–401.

Osteopathic treatment in patients
suffering from
long-lasting unspecific low back pain:

A dose- response study.

Espen Glomsrød

Abstract

Background: Dose- response studies is requested for pharmaceuticals, but has not been the task for manual therapy.

Aim: Determine the combination of treatment numbers and intervals obtaining optimal effect of osteopathic treatment in patients with long-lasting unspecific low back pain.

Material and Methods: Eight women and four men with long lasting low back pain were included. The study was performed as an open, randomized, single centre trial with 2² factorial design. The patients were allocated equally to 4 groups by block randomization. The first group was given 2 treatments with 14 days interval, the second 2 with 7 days interval, the third 4 treatments with 14 days interval and the fourth 4 treatments with 7 days interval. Oswestry Disability Index (ODI) and Numeric Rating Scale (NRS) were recorded at baseline and 2 weeks post treatment.

Results: Two treatments with 14 days interval resulted in ODI reduction of only 1.3 (95% CI: - 21 – 24.1). The largest reduction in ODI was detected for four treatments with 7 days intervals. The mean reduction in this group was found to be 19.3 (95% CI: -14.4 – 53.1). An interaction between number of treatments and the treatment interval was demonstrated.

Conclusion: The effect increased with increasing number of treatment and reduced treatment interval. Four treatments with 7 days intervals were the superior of the four chosen regimens. An interaction between number and treatment interval was detected.

Key words: Dose- response in manual therapy, osteopathic manual therapy, long lasting low back pain, factorial design.

Introduction

Low back pain (LBP) represents today a substantial problem for the society. This non-lethal health problem is among the most expensive with regards to social security, short time sick leave, production loss and use of health care services (1). Research aiming to identify treatment modalities with satisfactory efficacy and effectiveness has been substantial. Based on the existing research results, guidelines for treatment of low back pain has been developed in Europe, both for a chronic non-specific LBP (2) and acute non-specific LBP (3). Norwegian guidelines for treatment of LBP were published in 2002 and revised in 2007 (1). These guidelines recommend manipulation as a treatment modality to sub-acute LBP in combination with examination and advice from specialist, exercise, massage and injections. For long-lasting LBP, manipulation is recommended to a moderate degree on the same level as other modalities for pain reduction and for improving function. Rubenstein et al. (4) concludes that it is no documented difference considering the effect of manipulation/mobilization and other forms of intervention on patients with long-lasting LBP. This review of 26 Randomized Controlled Trials (RCTs) includes 6070 patients consists of treatment given by chiropractors, physiotherapists and osteopaths.

However, neither the guidelines nor the Rubenstein study, take into consideration the dosage in terms of number and duration between treatments. In development of new pharmaceuticals, a sequence of clinical studies has to be performed. In order to get a new agent on the marked, Phase I, II and III studies are required. A main part of the Phase I studies are related to determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) and the Minimum Efficacy Dose (MED) of the new agent. Depending on the number of different indication, several Phase I studies has to be performed. These are all open studies but have to be concluded before the Phase II studies can be initiated. The Phase II part consists of all the necessary double blinded placebo controlled study whereas the comparative studies with other medication on the marked are performed in Phase III.

Published studies in manual therapy, chiropractic care and osteopathy performed to establish MTD or MED are very seldom. Haas, Group and Kraemer (5) carried out a pilot study to illuminate the effect of chiropractic care related to number of treatments needed.

The study concludes that there was a positive, clinically important effect of the number of chiropractic treatments for chronic LBP on pain intensity and disability at 4 weeks. The relief was substantial for patients receiving care 3 to 4 times per week for 3 weeks.

Haas, Group, Aickin et al.(6) performed a study to acquire information for designing a large clinical trial and determining its feasibility and to make preliminary estimates of the relationship between headache outcomes and the number of visits to a chiropractor. The results indicate that a large clinical trial was needed in order to study the relationship between pain relief and the number of chiropractic treatments. However, the study indicates that 9 to 12 treatments of chiropractic care are needed in treatment of cervicogenic headache.

Haas, Spegman, Peterson et al. (7) has later published the results from another prospective RCT including 80 patients suffering from cervicogenic headache. The study detected a plateau in intervention effect of 8 to 16 treatments.

Recently, a prospective single blinded placebo RCT to assess the effectiveness of spinal manipulation therapy (SMT) in chronic nonspecific LBP has been published (8). The study concludes that 12 treatments of SMT during a 1- month period is effective for the treatment of chronic nonspecific LBP. To obtain long-term benefits, maintenance SMT after the initial intensive manipulation therapy is needed.

In order to study the effect and the dose-response of chiropractic treatments combining ischemic compression and spinal manipulation in reduction of pain intensity, sleep disturbance, and fatigue, a total of 15 female patients were given 30 chiropractic treatments (9). A significant improvement in pain intensity, quality of sleep and fatigue level was found after 15 treatments. No significant change was observed between the last treatment and the 1 month follow-up assessment.

Dose-response studies for pharmaceuticals aims to determining MED and MTD as the daily dose, but includes also the duration of the treatment. The few which might be classified as dose- response studies in Manual Therapy (MT) focus exclusively on number of treatments needed to establish an effect. However, in MT the duration between each treatment might be an important part of the dosage. To the best of our knowledge, this has not previously been included in MT dose- response studies.

The aim of this study was to estimate the combination of number of treatments and treatment interval obtaining optimal effect of osteopathic treatment for patients with long-lasting unspecific low back pain.

Material and Methods

The reference population consists of patients of both genders between 18 and 67 years of age with current episode of long-lasting unspecific LBP. LBP is defined as pain in the area below the twelfth rib and above the gluteal folds, with or without radiating pain to the lower extremities. Unspecific pain means pain without known pathoanatomic cause, possibly originating from muscles and joints and intervertebral discs. Long-lasting pain defined as pain with duration of at least twelve weeks (1).

Patients in the reference population fulfilling at least one of the following criteria were excluded from *the study population*: Low back pain starting before 20 and after 55 years of age. Pain perceived different from previous pain, constant pain, pain increasing over time, pain at rest, feeling of sickness, fever and/or weight loss, trauma, tumor, use of steroids or immunosuppressive, drug abuse, widespread neurological problems, deformities of vertebral column, increased sedimentation rate, severe morning stiffness with duration of more than one hour, visceral diseases, symptoms of cauda equine syndrome, loss of sensibility/ paresis in perineum, retention/leakage of urine, decreased sphincter tone, pathological sacral reflexes, progressive paresis, paralyse, people not being able to express them in Norwegian language and people being psychological unstable.

Study sample

A total of 8 women and 4 men with the mean age of 45,8 years (range 24-62) and Body Mass Index (BMI) of 26,0 kg/m² (range 22,5-30,1) were included in the study. The patients were equally allocated with three patients in each of four treatment groups. The four treatment groups were found clinically equal with regards to distribution of all observed patient characteristics (Table I).

Recruitment of patients

The patients were recruited from three General Practitioners (GPs) in Halden, Norway. Patients who fulfilled the criteria for inclusion were offered participation in the study by these GPs. They were given oral information of the study by their GP and those who were interested in participation were given additional written information. The patients willing to give informed consent for participation were asked to contact the study manager.

Study design

The study was performed as an open, randomized, single center study with a 2² factorial design (Fig 1). The two factors included were “number of treatments” and “treatment intervals” in days. The number of treatments used in the study were two and four and the treatment interval were seven and 14 days. The patients were allocated to one of the four treatment groups by block randomization.

Study procedure

The 12 included patients were instructed to avoid other forms of LBP care outside the study protocol during the time of the study, unless absolutely necessary. Medication in use had to be unchanged during the study period. The patients were allocated to number of treatments combined with treatment interval. Six patients were allocated to two and six patients to four treatments. Each of these two groups was divided in two subgroups in which three patients had treatment interval of seven days and three a treatment interval of 14 days (Fig. 2).

The patients were all examined and treated by the same therapist. Before the first treatment given, a physical examination was performed, included anamneses, palpation and orthopedic/ neurological examination. Additionally, somatic dysfunctions were recorded according to the level of importance. The first treatment was given after the examination and the patient was presented for the treatment program in accordance to the randomization. A variation of +/- 1 day was accepted concerning treatment interval. The patients performed the assessments before start and two weeks after the last treatment.

Intervention

The treatment was Osteopathic Manual Treatment (OMT), using a pragmatic approach in which all patients were treated according to their individual needs. The aim of the individual treatment was to remove the detected somatic dysfunctions and to focus on the presumed cause of the complaints, not only the possible pain producing structure. Treatment consisted of high-velocity, low-amplitude spinal manipulation (HVLA), articulatory techniques, muscle energy techniques and myofascial release techniques (10).

Assessment: The main variable of the trial was the Oswestry Disability Index (ODI) (11) (12), for assessing last week daily function and pain. The Numeric Rating Scale (NRS) (13)(14) for assessing mean pain last week was added as secondary variable. The ODI and the NRS-forms were recorded by the patients at baseline and two weeks post treatment. Oral information how to complete ODI and NRS forms were given. At the last treatment session, the patients were given ODI and NRS forms for recording two weeks post treatment. All the patients completed their forms as prescribed and returned forms personally or by post.

Ethics

The study was approved by Norwegian Regional Ethical Comity (REC West). All patients gave their Informed Consent for participation.

Statistical analysis

Assumed continuously distributed variables are expressed as mean values with 95% confidence intervals constructed by using the Student procedure (15). Categorical variables are expressed in contingency tables (16).

Both comparison between and changes within groups were performed two tailed and differences considered significant if the p-value was found below a level of 5 %.

Response surface and multiple linear regression analysis were used for analysis of the assumed continuously distributed variables (17). An ANOVA model was used for analysis of changes within group (18) and Contingency Table Analysis for the categorical variables (16).

Results

The ODI score was found slightly higher at baseline among the patients receiving two treatments compared to those receiving four (Table II). Additionally, the patients allocated to 7 days treatment intervals were slightly higher compared to those allocated to 14 days. The ODI score at baseline was found substantially lower in the group receiving four treatments with an interval of 14 days compared to the other three groups .

The reduction in ODI score from baseline to two weeks after the last treatment was found influenced by both the number of treatments and the interval between treatments (Table III). The difference in reduced ODI was found substantially larger for four treatments compared to two and for 7 days treatment intervals compared to 14 days

The combination of two treatments with 14 days interval resulted in a reduction of only 1.3 (95% CI: -21 – 24.1) in ODI score. This reduction was found slightly higher by increasing the number of treatment from two to four still with 14 days treatment intervals (Fig. 3). This resulted in a mean reduction in ODI of 5.3 (95% CI: -17.4 – 28.1). By reducing the treatment interval from 14 to 7 days but keeping the number of treatment to two, the mean reduction in ODI increased to 8.4 (95% CI: -25.4 – 42.1). The obviously largest reduction in ODI was detected in the group receiving four treatments with 7 days treatment intervals. The mean reduction in this group was found to be 19.3 (95% CI: -14.4 – 53.1).

The study detected an obvious interaction between “number of treatments” and the “treatment interval” .

The baseline NRS score for the 6 patients receiving 2 treatments was found slightly higher compared to the patients receiving 4 treatments, whereas the patients allocated to 7 days treatment interval was nearly similar with those of 14 days (Table IV). Combining treatment intervals with number of treatments give 4 groups, which at baseline were found to be nearly similar with regard to pain score.

The reduction in NRS score from baseline to two weeks post treatment was found to be nearly equal in groups receiving 2 and 4 treatments (Table V). The group with treatment interval of 7 days was found to have considerable larger pain reduction compared to the group with 14 days. The combination of 4 treatments with 7 days interval was found to be the best.

Discussion

The treatment effect expressed by reduced ODI score was found to increase with increased number of treatments and reduced treatment interval. It is an interaction between the two factors, but the treatment interval seems to be the dominant. In the present study only two treatment intervals and two treatment numbers has been used. It is not likely to believe that there is a linear relationship between the effect and the number of treatments or between the effect and treatment intervals. A recently published study (7) indicates that the treatment effect is reaching a level after a certain number of treatments. This study is dealing with chiropractic treatment of neck patients. It is obviously a difference from the present study, but this might still be the case also in OMT of long lasting LBP. However, we cannot exclude the possibility that the treatment effect reach a maximum after a certain number but then reduces again with additional treatments. This can only be verified by investigating the effect of 5 or more treatments. It is likely to assume that it is an upper limit in treatment numbers in order to obtain continued effect increase. To the best of our knowledge, no such study has been published. This upper limit might be related to factors such as age and duration of LBP. It is well known that the activity of LBP varies over time (19). Continuous treatment as prophylactic aid is in some cases recommended (20).

The treatment interval was found to have larger impact on treatment effect than number of treatments. It is therefore of outmost importance to try treatment intervals shorter than 7 days as well as between 7 and 14 days. The choice of 7 and 14 days treatment intervals in the present study was taken as the most convenient. There is no clear indication neither in the previous results nor based on clinical experience for this choice. However, it is not

necessarily optimal. As for number of treatments, it is not likely to assume a linear relationship between treatment effect and treatment interval. From a clinical point of view there is a limit for how much a treatment interval can be shortened. A plateau situation as previously described for number of treatment (7) will most probably not occur for reduction in the treatment interval. Treatment soreness might occur the following one to two days after treatment (21). Starting from two days treatment interval, the effect might increase with increasing interval until a maximum and then be reduced. It is quite common that the patients believe in better effect with shorter treatment intervals that again might influence the outcome. Most probably, the maximum effect will occur for treatment interval between 2 and 7 days. However, it cannot be excluded that the MED of treatment interval is between 7 and 14 days. These numbers are only convenient choices in the present study and interval duration larger than 7 days has to be investigated.

The only published study concerning dosage of manual intervention on long-lasting unspecific low back pain (5) conclude that relief was substantial for patients receiving treatment 3 to 4 times per week for 3 weeks. Based on the results in the study, the authors recommend a concentrated course of chiropractic care of up to 12 visits in 3 weeks. Whether an increased number of treatments would show an even better or decreased outcome remains uncertain. In this study, the number of treatments and treatment interval is absolutely dependent of each other. In the present study it is shown an obvious interaction between these two factors. This knowledge of interaction makes it more difficult to determine the optimal procedure for treatment regarding the two factors.

The treatment effect expressed by reduction in NRS did not detect any influence by the number of treatment alone, but the effect related to treatment interval showed the similar pattern as for ODI score. However, the NRS results confirmed the interaction between number and treatment interval with largest reduction in the group receiving four treatments with 7 days interval. The slight difference in results between the two used variables, might be explained by the limited number of patient within the groups. With only three patient in each group, the statistical power is below 10%. It has obviously strengthened the present study with a larger sample size within the groups. On the other hand, the discovered pattern underlines the need for such investigations and gives a good background for further studies in the area.

The most commonly used design in dose-response studies is factorial design. In addition to study the effect of the included factors, factorial designs make it possible to estimate the interaction between the factors. Based on the obtained results several values of number of treatment as well as treatment intervals have to be recommended for investigation. At least six values for each of the two factors are needed. Using a 2^6 factorial design results in 64 treatment groups and with at least three patients in each group a minimum of 192 patients has to be included. As previously discussed, three patients in each group will give too low statistical power. However, by increasing the sample size in each group the needed number of patients will be far beyond what is possible to achieve. One way of solving this problem is to change from a factorial design to a response surface pathway design (RSP) (22)(23). In a factorial design each factor is treated as a categorical variable whereas it is treated as a continuous variable in RSP design. Based on the present study and the studies available, it seems that the number of treatments have to be in the range from 2 to 12 (5) and the treatment interval from 2 to 14 days. Such a study based on a 3- level between-patient RSP design needed only 15 patients and 4- level increases the patient number to 24.

In conclusion: The effect was found to increase with increasing number of treatment and reduced treatment interval. Four treatments with intervals of 7 days were found to be the superior of the four chosen regimens. An interaction in effect between the number of treatments and duration of treatment interval was detected.

Acknowledgements

The author thanks Roar Jensen for supervision concerning professional issues within manual medicine and Stig Larsen for valuable help with methods and statistics.

Bibliography

1. Lærum E, red., redaktør. Nasjonale kliniske retningslinjer Korsryggsmerter- med og uten nerverotutstråling. Formi Formidlingsenheten for muskel- og skjelettlidelser. Sosial- og helsedirektoratet; 2007.
2. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, mfl. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* mars 2006;15 Suppl 2:S192–300.
3. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MTG, Hutchinson A, mfl. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* mars 2006;15 Suppl 2:S169–191.
4. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. *Spine.* juni 2011;36(13):E825–846.
5. Haas M, Group E, Kraemer DF. Dose-response for chiropractic care of chronic low back pain. *Spine J.* oktober 2004;4(5):574–83.
6. Haas M, Group E, Aickin M, Fairweather A, Ganger B, Attwood M, mfl. Dose response for chiropractic care of chronic cervicogenic headache and associated neck pain: a randomized pilot study. *J Manipulative Physiol Ther.* desember 2004;27(9):547–53.
7. Haas M, Spegman A, Peterson D, Aickin M, Vavrek D. Dose response and efficacy of spinal manipulation for chronic cervicogenic headache: a pilot randomized controlled trial. *Spine J.* februar 2010;10(2):117–28.
8. Senna MK, Machaly SA. Does maintained spinal manipulation therapy for chronic nonspecific low back pain result in better long-term outcome? *Spine.* 15. august 2011;36(18):1427–37.

9. Hains G, Hains F. A combined ischemic compression and spinal manipulation in the treatment of fibromyalgia: a preliminary estimate of dose and efficacy. *J Manipulative Physiol Ther.* mai 2000;23(4):225–30.
10. De Stefano L. *Greenman`s principles of Manual Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippicott Williams& Wilkins; 2011.
11. Kopec JA. Measuring functional outcomes in persons with back pain: a review of back-specific questionnaires. *Spine.* 15. desember 2000;25(24):3110–4.
12. Grotle M, Brox JI, Vøllestad NK. Functional status and disability questionnaires: what do they assess? A systematic review of back-specific outcome questionnaires. *Spine.* 1. januar 2005;30(1):130–40.
13. Von Korff M, Jensen MP, Karoly P. Assessing global pain severity by self-report in clinical and health services research. *Spine.* 15. desember 2000;25(24):3140–51.
14. Grotle M, Brox JI, Vøllestad NK. Concurrent comparison of responsiveness in pain and functional status measurements used for patients with low back pain. *Spine.* 1. november 2004;29(21):E492–501.
15. Altman DG. *Practical statistics in Medical Research.* 2nd ed. Chapman& Hall; 1993.
16. Agresti A. *Categorical data analysis.* 2nd ed. New Jersey: John Wiley& sons; 2002.
17. Montgomery DC MR. *Response Surface Methodology; Process and Product Optimization using Designed Experiments.* New Jersey: John Wiley& sons; 2002.
18. Senn S. *Cross- over Trials in Clinical Research.* 2nd ed. Chichester: John Wiley& sons; 2002.
19. Haldeman S DS. *Evidence-Based Mangement of Low Back Pain.* St Louis Missouri: Elsevier Mosby; 2012.
20. Bringsli M, Berntzen A, Olsen DB, Hestbæk L, Leboeuf-Yde C. The Nordic Maintenance Care Program: Maintenance care - what happens during the consultation? Observations and patient questionnaires. *Chiropr Man Therap.* 2012;20(1):25.

21. Senstad O, Leboeuf-Yde C, Borchgrevink CF. Side-effects of chiropractic spinal manipulation: types frequency, discomfort and course. *Scand J Prim Health Care*. mars 1996;14(1):50–3.
22. Dewi S, Aune T, Aasen JB, Smith AJ, Larsen S. The development of Response Surface Pathway design in toxicity study. *Lab Animal*. Manuscript for referee may 2013.
23. Dewi S, Kristiansen V, Lindæker-Jensen S, Larsen S. Between- and within patient, n-level Response Surface Pathway Design in dose-finding studies. *BMC Medical Methodolgy*. Manuscript for referee april 2013.

Tables

Table I:

Distribution of Age, Weight, Height and Body-Mass Index (BMI) in the total material and within subgroups. The results are expressed as mean values with SD in brackets and total range.

Factor	Number of treatments		Treatment intervals		Total material
	2 treatments	4 treatments	7 Days	14 Days	
Age	44,3 (15,3)	47,2 (12,1)	46,8 (10,8)	44,7 (16,3)	45,8 (13,3)
(Years)	24 - 62	26 - 60	27 - 57	24 - 62	24 - 62
Weight	80,3 (6,9)	74,8 (9,6)	76,5 (9,3)	78,7 (8,4)	77,6 (8,5)
(Kg)	74 - 90	65 - 87	66 - 90	65 - 87	65 - 90
Height	172 (7,7)	173 (4,9)	170 (5,4)	176 (5,6)	173 (6,1)
(cm)	162 - 182	168 - 180	162 - 178	168 - 182	162 - 182
BMI	27,1 (1,1)	25,0 (3,1)	26,6 (3,0)	25,4 (1,9)	26,0 (2,5)
Kg/m ²	26,0 – 28,6	22,5 – 30,1	22,8 – 30,1	22,5 – 27,5	22,5 – 30,1

Table II:

Baseline Oswestry score within treatment groups

Treatment groups		Mean	95% Conf interval
Number of treatments	2 Treatments	35,8	16,6 – 55,0
	4 Treatments	28,3	12,3 – 44,4
Duration between treatments (days)	7 days	34,8	17,8 – 51,8
	14 days	29,3	10,5 – 48,2
Two treatments /14 days interval		38,7	0 – 95,8
Two treatments / 7 days interval		32,9	0 – 74,8
Four treatments / 14 days interval		20,0	10,1 – 29,9
Four treatments / 7 days interval		36,7	0 – 83,9

Table III:

Comparison of reduction in Oswestry score from baseline to two weeks post treatment. The results are expressed as mean reduction with 95 % Confidence Interval

Treatment groups		Within groups	Between groups
Number of treatments	2 Treatments	4,9 - 8,2 – 17,9	7,5 - 14,6 – 29,6
	4 Treatments	12,3 - 9,5 – 34,2	
Duration between treatments (days)	7 days	13,9 -6,9 –34,6	10,5 - 11,0 – 32,0
	14 days	3,3 - 10,2 – 16,8	
Total		8,6 -2,1 – 19,3	

Table IV:

Baseline of the Numeric Rating Scale within treatment groups

Subgroups		Pain score at baseline						Sum of pain score
		4	5	6	7	8	10	
Number of treatments	2 Treatments	0	1	1	2	1	1	43
	4 Treatments	1	2	2	1	0	0	33
Duration between treatments (days)	7 Days	0	3	1	1	1	0	36
	14 Days	1	0	2	2	0	1	40
Two treatments /14 days interval		0	0	0	2	0	1	24
Two treatments / 7 days interval		0	1	1	0	1	0	19
Four treatments / 14 days interval		1	0	2	0	0	0	16
Four treatments / 7 days interval		0	2	0	1	0	0	17
Total		1	3	3	3	1	1	76

Table V:

Comparison of reduction in Numeric Rating Scale from baseline to two weeks post treatment

Subgroups		Reduction in pain score from baseline							Sum score reduction
		-1	0	1	2	3	4	7	
Number of treatments	2 Treatments	1	1	0	0	1	3	0	14
	4 Treatments	0	2	1	2	0	0	1	12
Duration between treatments (days)	7 Days	0	2	0	1	1	1	1	16
	14 Days	1	1	1	1	0	2	0	10
Two treatments /14 days interval		1	0	0	0	0	2	0	7
Two treatments / 7 days interval		0	1	0	0	1	1	0	7
Four treatments / 14 days interval		0	1	1	1	0	0	0	3
Four treatments / 7 days interval		0	1	0	1	0	0	1	9
Total		1	3	1	2	1	3	1	26

Legends to figures

Figure 1: n^2 factorial design illustrated with $n=5$. The filled points illustrate the studied treatment group in the 2^2 design.

Figure 2: Study flow chart.



Figure 3: Reduction in Oswestry score from baseline to two weeks post treatment. The results are expressed as mean values (horizontal line) with 95 % confidence intervals (bars). Two treatment indicated as  and four treatments as .

Figure 1

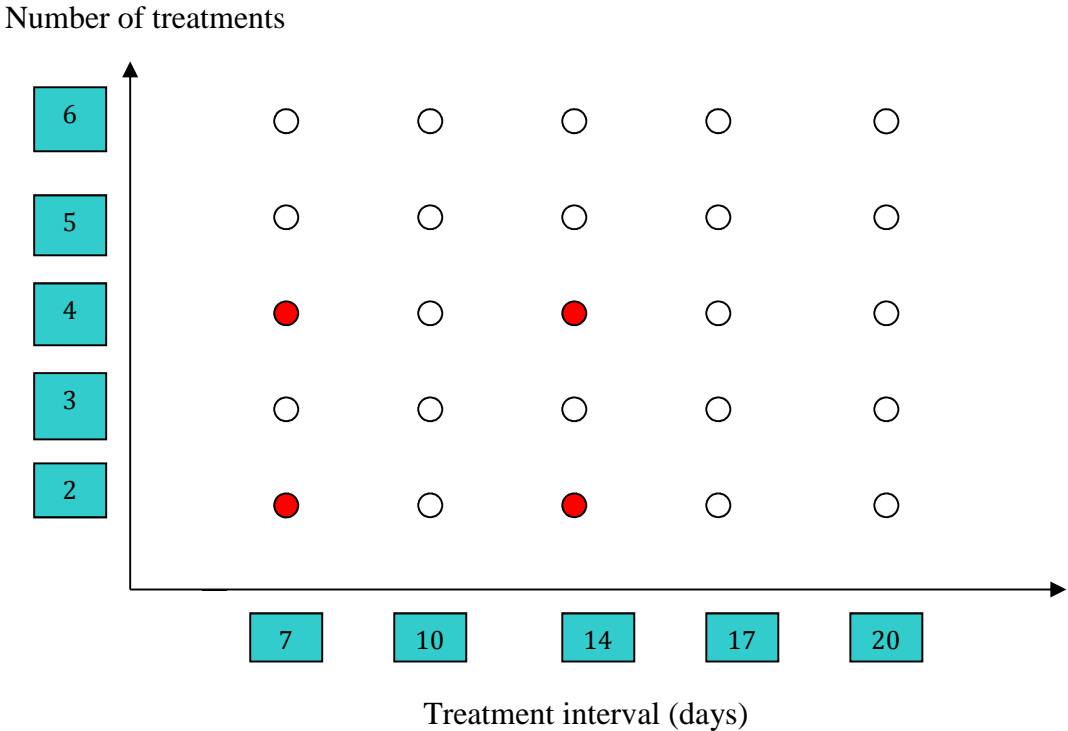


Figure 2:

Study flow chart.

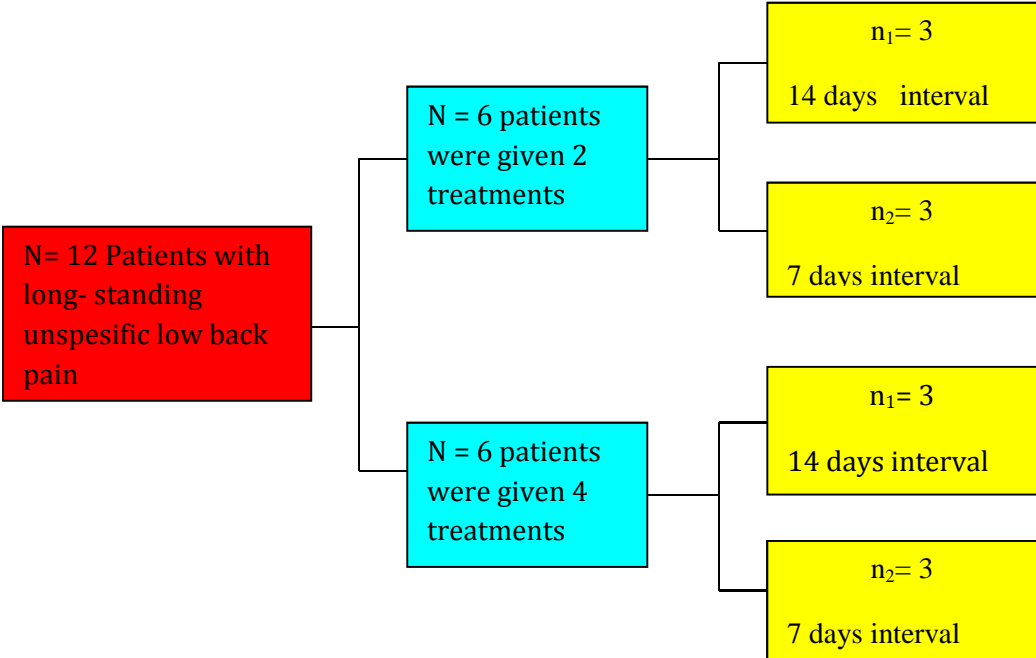


Figure 3:

