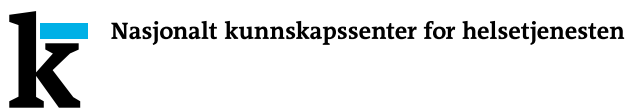


Lindring av smerter hos kreftpasienter

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9–2005

Medisinsk metodevurdering basert på internasjonale rapporter og egen litteraturgransking



Om rapporten: De fleste pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom trenger behandling for smerter i løpet av sykdomsperioden. Smerte forringer pasientenes livskvalitet betraktelig og er den kreftrelaterte plagen som pasientene frykter mest. God kvalitet av lindrende smertebehandling ved kreft forutsetter både kunnskap og erfaring hos helsepersonell, samt en godt utbygget helsetjeneste med velfungerende samhandling mellom de ulike behandlingsnivåer. Målet med denne metodevurderingen fra Kunnskapssenteret er å oppsumme klinisk nytte av ulike behandlingsmetoder for lindring av smerter hos pasienter med uhelbredelig kreft, begrenset til medikamenter og strålebehandling. **Metode:** Gjennomgang av den vitenskapelige dokumentasjon er basert på systematiske oversikter (to rapporter fra Agency for Healthcare Research and Quality, USA, og ti Cochrane-oversikter) samt primærstudier publisert i nyere tid (perioden 2001–2003), og er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. **Resultater:**

- Opioidanalgetika har god effekt på moderate til sterke kreft smerter.

Det er ikke vist noen smertelindrende effektforskjell mellom

(fortsetter på baksiden)

Utredningsgruppe:

Prof. dr.med Ulf Kongsgaard, Det Norske Radiumhospital, Oslo (faglig leder)

Prof. dr. med Stein Kaasa, Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

Prof. dr.med Ola Dale, Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

Dr.med. Stig Ottesen, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Dr.med. Tone Nordøy, Universitetssykehuset i Nord-Norge HF, Tromsø

Spesialist allmenntidrett Sten Erik Hessling, Hokksund

Overlege Sebastian von Hofacker, Sunniva Hospice, Bergen

Prof. dr.med. Øyvind S. Bruland, Det Norske Radiumhospital, Oslo

Seniorrådgiver Anita Lyngstadaas, Kunnskapssenteret, (prosjektleder)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 82-8121-075-3 ISSN 1503-9544

nr 9-2005

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) forskjellige opioider eller administrasjonsmåte. Morfin er fortsatt førstevalg. • NSAIDs har god effekt på moderate kreftsmarter. NSAIDs kombinert med svake opioider er ikke bedre enn NSAIDs alene. Tillegg av NSAIDs til et sterkt opioid har opioidsparende effekt, men kombinasjonen gir ingen reduksjon i bivirkninger knyttet til opioidbruk. • Paracetamols smertelindrende virkning hos kreftpasienter er mangelfullt dokumentert. • Smertelindrende effekt av adjuvante analgetika, hormoner og cytostatika er ikke entydig dokumentert. • Litteraturen tyder på at bisfosfonater har en svak til moderat effekt på smerte hos pasienter med skjelettmetastaser. • Invasive metoder (intraspinale/epidurale analgetika, nevrolytiske blokader) kan ha god smertelindrende effekt hos utvalgte pasienter. • Ekstern strålebehandling og radiofarmaka har god effekt på smerte hos pasienter med skjelettmetastaser. Ikke-fraksjonert strålebehandling (en enkelt dose) har sammenlignbar smertelindrende effekt som fraksjonert strålebehandling (flere mindre doser), og medfører kostnadsbesparelser.

Tittel	Lindring av smerter hos kreftpasienter
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Berit Mørland, assisterende direktør Inger Norderhaug, gruppeleder
Forfattere	Ulf Kongsgaard, Stein Kaasa, Ola Dale, Stig Ottesen, Tone Nordøy, Sten Erik Hessling, Sebastian von Hofacker, Øyvind S Bruland, Anita Lyngstadaas
ISBN	82-8121-074-5
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 9 – 2005
Prosjektnummer	5-142
Antall sider	254
Oppdragsgiver	Tidligere Sosial- og helsedepartementet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, desember 2005

Forord

Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) besluttet høsten 2003 å utarbeide en metodevurdering av smertebehandling hos pasienter med ikke-kurabel kreft, begrenset til medikamenter og strålebehandling. Utgangspunktet for rapporten er et opprinnelig oppdrag fra tidligere Sosial- og helsedepartementet om å vurdere kunnskapsgrunnlaget for effekt av lindrende (palliativ) behandling av kronisk kreftsyke. Som ledd i denne bestillingen har SMM tidligere publisert en metodevurdering av palliativ kirurgi i behandlingen av kreftpasienter (SMM rapport nr. 8/2003), mens denne metodevurderingen omfatter palliativ smertebehandling. Flere metodevurderinger om temaet lindrende kreftbehandling planlegges.,

Rapporten *Lindring av smerter hos kreftpasienter* er en av flere metodevurderinger finansiert av midler fra den såkalte Kreftplanen. Helsedepartementet har vært kontinuerlig orientert om fremdriften av arbeidet.

Metodevurderingen er basert på internasjonale rapporter (systematiske oversikter) og egen litteraturgransking av nyere publiserte studier. Den vitenskapelige dokumentasjonen er vurdert i et nasjonalt perspektiv ved at etiske og sosiale, organisatoriske og økonomiske aspekter knyttet til bruk av behandlingsmetodene i Norge er belyst.

Kunnskapsoppsummering og litteraturgransking er utført av en bredt sammensatt utredningsgruppe:

- Prof. dr.med Ulf Kongsgaard, Det Norske Radiumhospital, Oslo (faglig leder)
- Prof. dr. med Stein Kaasa, Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim
- Prof. dr.med Ola Dale, Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim
- Dr.med. Stig Ottesen, Ullevål universitetssykehus, Oslo
- Dr.med. Tone Nordøy, Universitetssykehuset i Nord-Norge HF, Tromsø
- Spesialist allmenntilleggsmedisin Sten Erik Hessling, Hokksund
- Overlege Sebastian von Hofacker, Kompetansesenter i lindrende behandling, Haukeland Universitetssykehus, og Sunniva Hospice, Bergen
- Prof. dr.med. Øyvind S. Bruland, Det Norske Radiumhospital, Oslo
- Seniorrådgiver Anita Lyngstadaas, Kunnskapssenteret (prosjektleder)

Forsker Torbjørn Wisløff ved Kunnskapssenteret har vært behjelpelig med statistisk evaluering av inkluderte kliniske studier. Ivar Sønbo Kristiansen og Torbjørn Wisløff, begge forskere ved Kunnskapssenteret, har skrevet kapitlet om økonomiske aspekter. Seniorrådgiver Bjørn Hofmann, Kunnskapssenteret, har skrevet kapitlet om etiske aspekter. Assisterende direktør Geir Sverre Braut, Statens helsetilsyn, har skrevet kapitlet om juridiske aspekter.

Alle medlemmer i utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet. SMM ble fra 01.01.04 innlemmet i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Metodevurderingen utgår derfor som rapport fra Kunnskapssenteret.

Berit Mørland
Assisterende direktør

Anita Lyngstadaas
Prosjektleder

Innhold

1. Oppsummering og kommentar	8
2. Mandat	
2.1 Bakgrunn for oppdraget Rapporten <i>Lindring av smerter hos kreftpasienter</i>	16
2.2 Mandat for utredningen	16
2.3 Avgrensning/presisering av utredning	17
2.4 Produkt og fremgangsmåte	18
3. Innledning	19
3.1 Norske forhold	19
3.2 Smertetyper	20
3.3 Smertebehandling	22
3.3.1 Medikamentell smertebehandling	23
Opioider og NSAIDs/paracetamol	
Adjuvante analgetika	
Medikamentell tumorrettet behandling	
Invasive prosedyrer	
3.3.2 Strålebehandling	27
Ekstern strålebehandling	
Radiofarmaka	
3.3 Effektmål	28
4. Metode og arbeidsform	30
4.1 Fremgangsmåte og begrensninger	30
4.2 Litteratursøk	31
4.2.1 Inklusjonskriterier	31
4.2.2 Søkestrategi	35
4.3 Vurdering av litteratur	36
4.3.1 Identifisering	36
4.3.2 Sortering og kvalitetsbedømming	36
4.4 Oppsummering og syntese	39
4.4.1 Oppsummering av resultater fra enkeltpublikasjoner	39
4.4.2 Syntese av samlet dokumentasjon	41
5. Oppsummering av kunnskapsstatus/resultater	42
5.1 Kunnskapsgrunnlaget	42

5.2 Opioidanalgetika	46
5.2.1 Systematiske oversikter	46
AHRQ-rapporter	
Cochrane-oversikter	
5.2.2 Egen litteraturgransking	52
Vurdering av dokumentasjonen – randomiserte kontrollerte studier	
Vurdering av dokumentasjonen – pasientserier	
5.2.3 Nyere studier/pågående forskning	58
5.2.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	59
5.3 Ikke-opioid analgetika	62
5.3.1 Systematiske oversikter	62
AHRQ-rapporter	
5.3.2 Egen litteraturgransking	64
Vurdering av dokumentasjonen	64
5.3.3 Nyere studier/pågående forskning	65
5.3.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	65
5.4 Adjuvante analgetika	68
5.4.1 Systematiske oversikter	68
AHRQ-rapporter	
Cochrane-oversikter	
5.4.2 Egen litteraturgransking	71
Vurdering av dokumentasjonen	
5.4.3 Nyere studier/pågående forskning	73
5.4.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	74
5.5 Cytostatika	76
5.5.1 Systematiske oversikter	76
AHRQ-rapporter	
5.5.2 Egen litteraturgransking	77
Vurdering av dokumentasjonen	
5.5.3 Nyere studier/pågående forskning	79
5.5.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	80
5.6 Hormoner	83
5.6.1 Systematiske oversikter	83
AHRQ-rapporter	
Cochrane-oversikter	
5.6.2 Egen litteraturgransking	84
Vurdering av dokumentasjonen	
5.6.3 Nyere studier/pågående forskning	85
5.6.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	85
5.7 Bisfosfonater	88
5.7.1 Systematiske oversikter	88
AHRQ-rapporter	
Cochrane-oversikter	
5.7.2 Egen litteraturgransking	92
Vurdering av dokumentasjonen	

5.7.3 Nyere studier/pågående forskning	94
5.7.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	95
5.8 Intraspinale og epidurale analgetika	98
5.8.1 Systematiske oversikter	98
AHRQ-rapporter	
5.8.2 Egen litteraturgransking	101
Vurdering av dokumentasjonen	
5.8.3 Nyere studier/pågående forskning	102
5.8.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	102
5.9 Nevrolytiske blokader	105
5.9.1 Systematiske oversikter	105
AHRQ-rapporter	
5.9.2 Egen litteraturgransking	107
Vurdering av dokumentasjonen - pasientserier	
5.9.3 Nyere studier/pågående forskning	107
5.9.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	108
5.10 Ekstern strålebehandling	110
5.10.1 Systematiske oversikter	110
AHRQ-rapporter	
Cochrane-oversikter	
5.10.2 Egen litteraturgransking	113
Vurdering av dokumentasjonen	
5.10.3 Nyere studier/pågående forskning	115
5.10.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	116
5.11 Radiofarmaka	120
5.11.1 Systematiske oversikter	120
AHRQ-rapporter	
Cochrane-oversikter	
5.11.2 Egen litteraturgransking	123
Vurdering av dokumentasjonen	
5.11.3 Nyere studier/pågående forskning	125
5.11.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon	125
6. Økonomisk evaluering	
6.1 Fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling	129
7. Organisatoriske aspekter	136
8. Ethiske utfordringer	141
9. Juridiske aspekter	151
10. Generell diskusjon	155
10.1 Metodiske aspekter	155
10.2 Behandlingsmetoder	158

10.3 Forskning	169
11. English summary	172
12. Referanser	177
13. Vedlegg	184
Vedlegg 1 Søkestrategi	185
1A: Studier av klinisk nytte	185
1B: Økonomiske evalueringer	185
Vedlegg 2 Sjekklistor	189
2A: Sjekklistor for systematiske oversikter	189
INAHTAs sjekklister for medisinsk metodevurderinger	
Sjekklister for Cochrane-oversikter og andre systematiske oversikter	
2B: Sjekklister for egen litteraturgranskning	191
Sjekklister for metaanalyser	
Sjekklister for primærstudier	
Vedlegg 3 Referanser fra systematiske oversikter	192
3A: Litteraturlister AHRQ-rapporter (relevante referanser)	192
3B: Litteraturlister Cochrane-oversikter (ytterligere relevante referanser)	200
Vedlegg 4 Dokumentasjon fra systematiske oversikter	208
4A: Dokumentasjon fra AHRQ-rapporter	208
4B: Dokumentasjon fra Cochrane-oversikter	210
Vedlegg 5 Dokumentasjon fra egen litteraturgranskning	218
5A: Evidenstabeller (studier rangert til høy og middels kvalitet)	218
5B: Eksklusjonstabeller (studier rangert til lav kvalitet)	250
Vedlegg 6 Gradering av evidens	254

1. Oppsummering og kommentar

Bakgrunn

Denne rapporten er en bestilling fra tidligere Sosial-og helsedepartementet om å vurdere kunnskapsgrunnlaget om effekt av palliativ smertebehandling ved kreft, dvs. effekt av ulike behandlingsmetoder for å lindre smerter hos pasienter med uhelbredelig (ikke-kurabel) kreftsykdom.

Problemstilling

Langt de fleste pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom trenger behandling for smerter i løpet av sykdomsperioden. Smerte forringer pasientenes livskvalitet betraktelig og er den kreftrelaterte plagen som pasientene frykter mest. I flere nasjonale utredninger som er publisert de senere årene, understrekes det behov for mer kunnskap om potensialet for symptomforebygging og symptomlindring i palliativ kreftbehandling.

God kvalitet av lindrende smertebehandling ved kreft avhenger av kunnskap, kompetanse og av hvordan behandlingstilbudet er organisert. Mye tyder på at kvaliteten av den lindrende smertebehandlingen som gis til kreftpasienter i Norge, kan forbedres. Til tross for økte kunnskaper om hvordan smerte hos kreftpasienter kan lindres, er det fortsatt pasienter som ikke får god nok smertelindrende behandling. Kompetansen blant helsepersonell varierer fremdeles på alle nivå i helsetjenesten. Mye av behandlingen av kreftrelaterte smerter er erfaringsbasert og derfor varierende. Mye tyder på at helsetjenesten ikke er godt nok organisert/utbygd og at samhandling mellom behandlingsnivåene svikter.

Formål

Rapporten oppsummer effekter av ulike behandlingsmetoder for lindring av smerter hos pasienter med uhelbredelig kreft, begrenset til medikamenter og strålebehandling.

Rapporten omfatter ti behandlingsmetoder: opioidanalgetika, ikke-opioid analgetika, adjuvante analgetika, cytostatika, hormoner, bisfosfonater, intraspinale/epidurale analgetika, nevrolytiske blokader, ekstern strålebehandling og radiofarmaka.

Grunnleggende smertebehandling består av opioider, NSAIDs og/eller paracetamol. Øvrige medikamenter (adjuvante analgetika, cytostatika, hormoner og bisfosfonater) gis som regel i tillegg til konvensjonelle analgetika. Palliativ strålebehandling (ekstern strålebehandling og

radiofarmaka) gis oftest parallelt med medikamentell behandling, særlig til pasienter med spredning til skjelettet (metastaser). Invasive metoder (intraspinale/epidurale analgetika, nevrolytiske blokader) er supplerende/alternative behandlingsmetoder der konvensjonelle analgetika og/eller annen behandling ikke gir tilstrekkelig smertelindring.

Kirurgisk smertebehandling, behandling rettet mot postoperativ smerte og andre følgestilstander etter palliativ behandling (for eksempel smerter ved oral mukositt og stråleskader), og psykososiale intervensjoner (for eksempel psykiatrisk/psykologisk behandling, fysikalsk behandling og akupunktur) omfattes ikke av rapporten.

Metode

Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering ved at en tverrfaglig utredningsgruppe har gransket foreliggende vitenskapelig litteratur om effekter av smertelindrende behandlingsmetoder ved kreft. I tillegg er økonomiske, organisatoriske, etiske og juridiske forhold som har betydning for bruk av behandlingsmetodene i Norge belyst.

Metodevurderingen er basert på foreliggende internasjonale rapporter (systematiske oversikter) og egen litteraturgranskning av studier publisert i nyere tid. Litteraturgrunnlaget for oppsummering av kunnskapsstatus for de enkelte behandlingsmetoder og undergrupper av disse, består av to sentrale metodevurderinger fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA) (22,23), ti relevante Cochrane-oversikter (24-33) samt relevante enkeltpublikasjoner identifisert i et eget litteratursøk for perioden 2001-2003 (etter AHRQ).

De systematiske oversiktene omfatter i alt 258 relevante randomiserte kontrollerte studier (RCT) (253 publisert til og med år 2000). Studiene er synliggjort i egen litteraturliste (vedlegg 3).

Litteratursøket i egen litteraturgranskning for perioden 2001-2003 identifiserte 1 326 abstrakter hvorav 85 ble innhentet og vurdert i fulltekst mht relevans og studiedesign. Det var et generelt krav om at litteraturgrunnlaget skulle bestå av randomiserte kontrollerte studier og metaanalyser basert på slike. Det ble gjort unntak for følgende sentrale behandlingsprinsipper der RCT/metaanalyser ikke forelå verken i systematiske oversikter eller i oppdatert søk: skifte

av opioid/administrasjonsform, smertelindring hos barn, og nye nevrolytiske blokadeteknikker. Av de 47 studiene som oppfylte de fastsatte kravene for inklusjon (36-82), var det 1 metaanalyse, 37 RCTer og 9 pasientserier. Basert på forhåndsatte kriterier for vurdering av kvalitet og validitet ble en metaanalyse, 24 RCTer og 5 pasientserier rangert til høy og middels kvalitetsklasse, mens 13 RCTer og 4 pasientserier ble rangert til lav kvalitetsklasse. Dokumentasjonsgrunnlaget i egen litteraturgransking består således av 30 studier. De øvrige 17 studiene ble vurdert til å ha for lav beviskraft til å kunne besvare eller belyse behandlingens nytteverdi.

Ved vurdering av enkeltstudiers kvalitet har utredningsgruppen lagt vekt på om effektmål for smerte er fremkommet ved bruk av anerkjent metode (som estimerer den subjektive smerteopplevelsen til målbare enheter på en eller annen form for skala), om smerte er systematisk rapportert i hele pasientgruppen (uavhengig om smerte er primært eller sekundært effektmål i studien) og om studien rapporterer forbruk eller endring i forbruk av analgetika i forhold til smerteintensitet.

Dokumentasjon for syntese av samlet dokumentasjon er fremkommet ved egen litteraturgransking av nyere litteratur vurdert i forhold til og sammenstilt med dokumentasjon fra foreliggende systematiske oversikter.

Resultater

I denne oppsummeringen er grunnleggende analgetisk effekt vurdert for opioider, NSAIDs og paracetamol. For øvrige medikamenter og strålebehandling er den smertelindrende tilleggseffekten utover effekt av konvensjonelle analgetika vurdert (som summen av de to faktorene, smerteintensitet og analgetikaforbruk). Smertelindrende effekt av intraspinal/epidural analgetika (supplerende/alternativ administrasjonsform) og effekt av nevrolytiske blokader (supplerende/alternativ metode) er vurdert som egne behandlingsprinsipper.

Resultater for klinisk nytte for de enkelte behandlingsgruppene kan oppsummeres slik:

Opioidanalgetika

Samlet dokumentasjon viser at opioider har god effekt på moderate til sterke kreftsmarter. Det er ikke vist forskjeller i smertelindrende effekt og bivirkningsprofil mellom forskjellige

opioider. Morfin er fortsatt førstevalg (gullstandard). Det er ikke vist noen smertelindrende effektforskjell mellom forskjellige administrasjonsmåter. Å skifte opioid/administrasjonsform synes å være en adekvat klinisk manøver for å bedre smertelindring/reducere bivirkninger, også hos barn.

Ikke-opioid analgetika

Samlet dokumentasjon viser at ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAIDs) har god effekt på moderate kreftmerter. Det er ikke vist forskjeller i smertelindrende effekt eller bivirkning mellom ulike NSAIDs. NSAIDs kombinert med svake opioider er ikke bedre enn NSAIDs alene. Tillegg av NSAIDs til et sterkt opioid har opioidsparende effekt, men kombinasjonen reduserer ikke bivirkninger knyttet til opioidbruk.

Foreliggende dokumentasjon av paracetamols smertelindrende virkning hos kreftpasienter er mangelfull. Ingen av studiene besvarer effekt av paracetamol ved sammenlikning mot placebo/ingen behandling. Foreliggende studier gir ingen informasjon om paracetamols egeneffekt der paracetamol inngår som del av kombinasjonspreparater.

Adjuvante analgetika

Samlet dokumentasjon er ikke entydig på om adjuvante analgetika, det vil si smertestillende som gis i tillegg til grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre analgetika, gir smertelindrende tilleggsgevinst. Foreliggende dokumentasjon er heller ikke entydig på eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ulike adjuvante analgetika.

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å trekke sikre konklusjoner om smertelindrende effekt innen hver medikamentgruppe.

Cytostatika

Samlet dokumentasjon gir ikke grunnlag for konklusjon om smertelindrende tilleggseffekt av cytostatika i forhold til grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre analgetika. Foreliggende dokumentasjon viser ingen forskjell i smertelindring mellom forskjellige cytostatika eller cytostatikaregimer. Kombinasjonsregimer med cytostatika (der cytostatika er kombinert med kortikosteroider eller strålebehandling) har bedre effekt på smerte ved bestemte kreftsykdommer enn behandlingsregimer uten cytostatika.

Hormoner

Samlet dokumentasjon gir ikke grunnlag for konklusjon om smertelindrende tilleggseffekt av hormoner i forhold til grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller analgetika. Foreliggende dokumentasjon er ikke entydig på eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ulike hormoner/hormonregimer eller mellom hormonregimer versus andre medikamenter.

Bisfosfonater

Samlet dokumentasjon indikerer at bisfosfonater har en smertelindrende tilleggsggevinst utover grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre analgetika. Resultatene viser en svak til moderat effekt på smerte knyttet til skjelettmetastaser etter ca. 4-12 uker behandlingstid. Foreliggende dokumentasjon er ikke entydig på om det er forskjeller i smertelindrende effekt mellom ulike bisfosfonater eller ulike administrasjonsformer.

Intraspinale og epidurale analgetika

Intraspinale og epidurale analgetika kan ha god smertelindrende effekt hos utvalgte pasienter. Samlet dokumentasjon gir imidlertid ikke grunnlag for å konkludere om denne administrasjonsformen gir bedre smertelindring enn andre administrasjonsformer. Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag for å konkludere om det er effektforskjeller i smertelindring mellom ulike intraspinale/epidurale medikamenter/medikamentblandinger (opioider og/eller adjuvante analgetika) eller ulike administrasjonsformer (intraspinal versus epidural administrasjon, kontinuerlig infusjon versus bolusdoser, katetre versus implanterbar pumpe). Intraspinal og epidural smertelindring lar seg gjennomføre hos langt de fleste kreftpasienter.

Nevrolytiske blokader

Behandling med nevrolytiske blokader kan ha god smertelindrende effekt hos pasienter med kreft i eller i nærliggende områder av bukspyttkjertelen. Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag til å konkludere om nevrolytiske blokader gir bedre smertelindring enn konvensjonell smertebehandling med opioider og NSAIDs. Foreliggende dokumentasjonen gir heller ikke grunnlag til å konkludere om det er effektforskjeller i smertelindring mellom ulike blokadeteknikker eller mellom ulike medikamenter (volum og konsentrasjon).

Ekstern strålebehandling

Foreliggende dokumentasjon viser at ekstern strålebehandling har god effekt på smerte hos pasienter med skjelettmetastaser. Dokumentasjonen gir imidlertid ikke grunnlag til å konkludere at ekstern strålebehandling har smertelindrende effekt uten at forbruket av analgetika samtidig øker. Tilgjengelig data er for begrenset til å konkludere om eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ekstern strålebehandling og radiofarmaka eller medikamenter. Samlet dokumentasjon indikerer sammenliknbar smertelindrende effekt ved fraksjonert (flere mindre doser) og ikke-fraksjonert strålebehandling (en enkelt dose), men rebestråling og patologiske frakturer synes å være noe hyppigere hos de pasientene som har fått enkeltbehandling sammenliknet med pasienter som har fått flere behandlinger.

Radiofarmaka

Samlet dokumentasjon viser at radiofarmaka har god effekt på smerte hos pasienter med skjelettmetastaser. Dokumentasjonen gir imidlertid ikke tilstrekkelig grunnlag til å konkludere om bensøkende radiofarmaka har smertelindrende effekt uten at forbruket av analgetika samtidig øker. Radiofarmaka og ekstern strålebehandling har sammenliknbar smertelindrende effekt. Tilgjengelige data er ikke entydige på eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom radiofarmaka og bisfosfonater. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere om det er forskjeller i smertelindrende effekt mellom ulike radiofarmaka.

Økonomisk evaluering

En økonomisk evaluering av fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling ved smertefulle skjelettmetastaser er utført. Hensikten var å kvantifisere livskvalitet og kostnader ved de to tilnærminger for strålebehandling der målet var å lindre smerter hos pasienter med skjelettmetastaser. Siden foreliggende studier ikke viste forskjell mellom nytten av fraksjonert sammenliknet med ikke-fraksjonert strålebehandling, ble en kostnadsminimeringsanalyse benyttet. Den økonomiske analysen baserte seg på en økonomisk evaluering fra Nederland publisert i 2003 (som bygger på kliniske data fra 1996-98) og utvikling av en enkel norsk modell der de nederlandske funnene settes i en norsk sammenheng.

Den økonomiske analysen konkluderer med at ikke-fraksjonert strålebehandling utført poliklinisk medfører kostnadsbesparelser i forhold til fraksjonert strålebehandling samtidig som denne strategien er like god for pasienten.

Andre vurderingselementer

Organisatoriske aspekter

I Norge er palliasjon organisert på tre nivåer (regionsykehus, lokalsykehus, primærhelsetjenesten) der tett samhandling tilstrebes. Et overordnet mål er at pasienten behandles i sitt lokalmiljø. Dette forutsetter godt samarbeid mellom nivåene, og at pasientene raskt henvises til spesialisthelsetjenesten ved behov. Slik organisering krever at leger og annet helsepersonell på alle nivå har grunnleggende kompetanse i palliasjon og smertelindring.

Regionale kompetansesentra, som representerer kliniske og akademiske enheter, er etablert ved alle universitetssykehus i Norge. På regionalt nivå er kreftavdelinger, palliative enheter og smerteklinikker involvert i smertebehandling av kreftpasienter. Det er de regionale palliative enhetene som har ansvar for den palliative behandlingen av kreftpasienter i hver helseregion. Ved lokalsykehus gis smertebehandling ved palliative enheter, poliklinikker og/eller palliative sengeenheter. Disse bidrar med teoretisk og praktisk kompetanse for den tverrfaglige primærhelsetjenesten. Palliativ behandling i kommunehelsetjenesten omfatter både institusjonsplasser og behandling i hjemmet. Alle pasienter skal i dag ha en pasientansvarlig lege og en individuell plan.

Etiske betraktninger

Det finnes en rekke moralske utfordringer knyttet til palliativ smertebehandling ved kreft. De moralske utfordringene kan være av behandlingsmessig karakter (å gi adekvat smertebehandling), av prioriteringsmessig art (palliativ versus kurativ behandling, tilstrekkelige ressurser), av kunnskapsetisk karakter (fordi kunnskapsgrunnlaget er begrenset), av prinsipiell art (fordi så vel smerte som smertebehandling kan redusere bevissthetsnivå og selvbestemmelse) og av forskningsetisk karakter (om det er etisk forsvarlig å forske på pasienter med uhelbredelig sykdom og kort forventet levetid).

Juridiske aspekter

De juridiske spørsmålene knyttet til smertebehandling av kreftpasienter er i prinsippet de samme som man må forholde seg til ellers i møtet mellom pasienter og helsetjeneste. Til forskjell fra andre pasientgrupper gis det full kompensasjon for vanedannende medikamenter og andre legemidler som anti-epileptika/antikrampesmeder til pasienter med langtkommen, uhelbredelig kreftsykdom.

Kommentar

Rapporten har identifisert et stort antall studier, men dokumentasjonen på effekt for flere sentrale spørsmålstillinger innen palliativ smertebehandling er likevel mangelfull. Litteraturgrunnlaget består i hovedsak av små studier med metodologiske svakheter i design, mangelfull rapportering av effektestimater for smertelindring (inkludert rapportering av analgetikaforbruk), ulike pasientgrupper (ulike kreftsykdommer), ulike smertevurderingsverktøy og kort oppfølgingstid. Generelt har studiene for lav statistisk styrke til å avdekke klinisk relevante forskjeller. Heterogene studier og mangelfulle effektestimater for smertelindring har gjort det vanskelig å utføre metaanalyser. Denne kunnskapsoppsummeringen er derfor en kvalitativ syntese av samlet dokumentasjon på effekter av behandling. Et stort antall kontrollerte og ikke-kontrollerte studier hos pasienter som ikke har kreft, bekrefter ulike medikamenters smertelindrende potensial (f.eks. adjuvante analgetika). Man kan stille spørsmål ved gyldigheten av å overføre resultater for eksempel fra bruk av analgetika utprøvd hos pasienter med kroniske ikke-maligne lidelser til pasienter med kreft og kort forventet levetid. Fremtidige studier med palliativ behandlingsintensjon bør rapportere effektmål for smerte systematisk ved hjelp av standardiserte metoder slik at smertelindrende effekter kan sammenliknes og effektstørrelser sammenstilles kvantitativt i metaanalyser.

2. Mandat

2.1 Bakgrunn for oppdraget

Langt de fleste pasienter med fremskreden kreftsykdom vil oppleve behandlingstrengende smerter i løpet av sykdomsperioden. Smerter forringer pasientens livskvalitet og er den plagen kreftpasienter frykter mest.

Palliativ kreftbehandling er omtalt i en rekke nasjonale utredninger de senere årene. I alle utredningene understrekes det at det er behov for mer kunnskap om det symptomforebyggende og symptomlindrende potensial som ligger i palliativ kreftbehandling. Det er derfor behov for en kunnskapsoppsummering på effekten av ulike behandlingsmetoder for å lindre smerte hos pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom.

2.2 Mandat for utredning

Utredningsgruppen fikk følgende mandat for metodevurderingen forelagt fra den tidligere styringsgruppen for Senter for medisinsk metodevurdering (SMM):

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjon for kliniske nytte av palliativ smertebehandling av kreftpasienter

- med klinisk nytte av metodene menes klinisk effekt, målt som smertelindring og/eller forebygging av smerte, samt bivirkninger/skadeeffekter knyttet til behandlingene
- med palliativ smertebehandling menes her bruk av medikamenter og strålebehandling, mens nevrokirurgisk behandling og psykososiale intervensjoner ikke inngår i begrepet

Beskrive nåværende status og praksis i norsk helsevesen

Belyse økonomiske, organisatoriske, etiske og sosiale forhold som har betydning for bruk av metodene i norsk helsevesen

Metodevurderingen baseres på foreliggende systematiske oversikter fra USA (AHRQ 2001 og deler av AHRQ 2002), relevante Cochrane-oversikter samt nyere litteratur (publisert fra og med 2001)

2.3 Avgrensing/presisering av utredning

Utredningsgruppen har i samråd med den tidligere styringsgruppen for SMM kommet frem til følgende avgrensing/presisering av mandat og produkt:

Pasientgruppe

Smertebehandling gis både i kurativ og palliativ fase ved kreftsykdom. Fokus for denne utredningen er behandling av kreftrelatert smerte hos pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom (palliativ fase). Med kreftrelatert smerte menes her smerte grunnet tumorvekst. Relevant pasientgruppe er alle kreftpasienter i palliativ (livsforlengende, symptomforebyggende og/eller symptomlindrende) fase uavhengig av sykdomsstadium og forventet levetid.

Intervensjoner

Intervensjoner med palliativt formål som lindrer og/eller forebygger smerte som symptom på kreftsykdom. Palliativ smertebehandling begrenses til medikamenter og strålebehandling. Kirurgisk behandling, inkludert nevrokirurgisk behandling, er tidligere omtalt i egen SMM rapport (1). Nevrolytiske blokader, som ligger i en gråsoner mellom kirurgisk og medikamentell behandling, omfattes av denne utredningen og inngår i medikamentell behandling. Behandling rettet mot smerte som følge av operasjon eller andre behandlingsrelaterte smerter omfattes ikke av utredningen. Psykososiale intervensjoner, for eksempel psykiatrisk/psykologisk behandling, fysikalsk behandling og akupunktur, omfattes heller ikke av utredningen.

Effekt mål

Effekt mål for smertelindring og/eller forebygging av smertelindring skal være målt med en anerkjent metode. Et tilleggskrav er at smerte må være systematisk rapportert hos pasientgruppene som sammenliknes for at studien skal kunne dokumentere effekt. Kravet om systematisk rapportering gjelder uansett om smerte er et primært eller sekundært endepunkt i studien. Videre kreves dokumentasjon for effekt av behandlingsmetoder parallelt med rapportering av forbruk eller endring i forbruk av opioid- og ikke-opioid analgetika.

Studiedesign

Litteraturgrunnlaget for rapporten begrenses til studier med studiedesign av beste tilgjengelige kvalitet. For behandlingsgrupper og undergrupper av disse der det ikke foreligger publiserte

randomiserte kontrollerte studier (RCTer) og metaanalyser basert på RCTer, verken i systematiske oversikter eller i oppdatert søk, belyses klinisk nytte med nyere studier av lavere kvalitet, forutsatt at studiene har et element av muligheter for å sammenlikne (eksempelvis pasientserier).

2.4 Produkt og fremgangsmåte

Rapporten utarbeides som en metodevurdering der en bredt sammensatt utredningsgruppe gransker tilgjengelig vitenskapelig litteratur på temaet. Metodevurderinger innebærer å synliggjøre elementer utenom det rent medisinsk-faglige som påvirker bruken av behandlingsmetodene. Derfor belyses også økonomiske, organisatoriske, etiske og juridiske aspekter i rapporten.

I utgangspunktet skulle utredningsgruppen vurdere om to systematiske oversikter fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA) var gode nok til at resultatene kunne legges til grunn. Rapportene ble vurdert til akseptabel kvalitet og relevant dokumentasjon (fra enkeltstudier og av samlet dokumentasjon for det enkelte behandlingsprinsipp) for denne metodevurderingen ble oppsummert. Dokumentasjon fra systematiske oversikter ble utvidet til også å omfatte relevante Cochrane-oversikter som besvarer effekten av palliativ smertebehandling ved kreft (i alt 10 rapporter). Til sammen sikrer de systematiske oversiktene et bredest mulig litteraturgrunnlag av primærstudier på fagfeltet. Siden systematiske oversikter oftest ikke inkluderer de senest publiserte studiene, ble dokumentasjonen fra de foreliggende systematiske oversiktene oppdatert med nyere studier (publisert fra og med 2001). I egen litteraturgransking ble identifikasjon og vurdering av primærstudier utført av utredningsgruppen. Til sammen bidrar henholdsvis systematiske oversikter og nyere primærlitteratur til å oppsummere kunnskapsstatus for de enkelte behandlingsmetodene og undergrupper av disse.

3. Innledning

3.1 Norske forhold

I 2003 ble 23 307 personer i Norge rammet av kreft (insidens), og det var 166 586 personer i live (prevalens) som hadde eller hadde hatt en kreftdiagnose (2). Mange av disse er helbredet, med eller uten senplager. Omkring 10 000 dør av kreft hvert år, og ca. 6 000 av disse dør innen ett år fra diagnosetidspunktet (3). De fleste som rammes av kreft opplever smerter: 30-50% har smerter under kurativ behandling og 70-90% i den palliative (lindrende) fasen ved fremskreden kreftsykdom (4,5). Antall pasienter i Norge som trenger lindring for smerter og andre plagsomme symptomer forårsaket av kreftsykdommen, er i størrelsesorden 20 000 til enhver tid. Opptil to tredeler av onkologisk behandling i Norge gis til pasienter som ikke kan helbredes for sykdommen. Opptil 95% av pasientene ved palliative enheter ved norske sykehus er kreftpasienter med langtkommen, uhelbredelig sykdom.

God smertekontroll alene ikke kan bedre livskvaliteten (6). Undersøkelser viser at smerte er den kreftrelaterte plagen som er mest fryktet (7). Mange kreftpasienter får god smertelindring, men enkelte pasienter med fremskreden kreftsykdom har smerter som er vanskelig å lindre til tross for økende kunnskaper om palliativ smertebehandling (8-13). Dokumentasjon på forekomst av smerter hos kreftpasienter er begrenset, og smerteundersøkelser i denne pasientpopulasjonen har tidligere til dels vært ignorert. Dette betyr at behandlingen av pasienter med kreftrelaterte smerter for det meste har vært empirisk og tilfeldig.

Tre sentrale utredninger de senere årene beskriver hvordan man kan gi god behandling og omsorg til pasienter med uhelbredelig kreftsykdom:

- NOU 1997:20 Omsorg og kunnskap! – Norsk kreftplan ("Kreftplanen") (3)
- NOU 1999: 2 Livshjelp. Behandling, pleie og omsorg for uhelbredelige syke og døende (14)
- Nasjonal strategi for arbeid innen kreftomsorgen. Kvalitet, kompetanse og kapasitet 2004 (15)

Selv om en rekke nasjonale tiltak er iverksatt for å bedre organisering av tilbud, kunnskap og kompetanse blant helsepersonell, er det mye som tyder på at forholdene i Norge kan bedres (16,17). Kvaliteten på den lindrende smertebehandlingen til norske kreftpasienter har et

forbedringspotensial, ikke minst fordi behandlingen og kompetansen fremdeles varierer innen store sykehus, innen kommuner og mellom institusjoner.

I tillegg til de nasjonale utredningene bidrar ulike organisasjoner med utvikling innen fagområdet palliativ behandling. Kreftforeningen gjør en stor innsats med forskningsstøtte og kompetansespredning. Norsk Palliativ Forening arrangerer tverrfaglige kurs. Norsk forening for palliativ medisin, som er tilsluttet faggruppene i Onkologisk Forum, og er en spesialforening i Den norske lægeforening, har utgitt Standard for palliasjon høsten 2004 (18). I mai 2004 lanserte Legeforeningen sine retningslinjer for smertebehandling utarbeidet av representanter fra ti spesialforeninger (19).

Mange kreftpasienter synes likevel ikke å få god nok smertelindrende behandling. Dette skyldes flere forhold, bl.a. for dårlig smertediagnostisering, ikke systematisk symptomregistrering, ikke god nok kunnskap om behandling, redsel for å bruke viktige smertelindrende medikamenter tidlig nok i sykdomsforløpet, ikke riktig dosering av medikamentene, for liten bruk av lindrende strålebehandling, og høyst sannsynlig for dårlig organisering og samhandling mellom de ulike behandlere og mellom ulike behandlingsledd.

3.2 Smertetyper

I følge IASP (International Association for the Study of Pain) er smerte «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller som beskrives som vevsødeleggelse». Smerten er derfor ikke bare avhengig av perifere smertegivende (nociseptive) stimuli, men påvirkes også av psykiske, sosiale og eksistensielle faktorer samt tidligere opplevelser. Det er ulike årsaker til smerter, og ulike smertemekanismer kan utløse komplekse smertetilstander som ofte krever ulik behandling. Det kan derfor være nyttig å inndele smertetyper i nociseptiv smerte og nevropatisk smerte.

Nociseptive smerter

Nociseptive smerter er en normal reaksjon på et skadet vev. Smerten utløses ved direkte mekanisk stimulering av nociseptorer (smertereseptorer) eller kjemiske substanser (plasmakininer, prostaglandiner o.a.) som produseres i vevet av på grunn av skaden.

Den vanligste nociseptive smerte hos kreftpasienter er skjelettmetastaser, men også kolikk og smerter pga tumorinnvekst i andre organer er vanlig. Effekten av analgetika i vanlige doser varierer og kan være utilstrekkelig. De fleste nociseptive smertetyper responderer imidlertid godt på behandling med opioidanalgetika.

Nevropatiske smerter

Nevropatiske smerter (”nervesmerter”) oppstår ved skader på nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystemet. Disse skadene fører til feilfunksjon som noen ganger resulterer i nevropatisk smerte. Nevropatiske smerter har en annen karakter enn nociseptive smerter. Smertene kjennes i de områdene som innerveres av de affiserte nervestrukturene. Smertene oppstår fordi de skadede nervestrukturene reagerer abnormt på stimuli som vanligvis gir liten eller ingen smerte, eller nervefibrene kan være spontant aktive og gi smerte uten ytre stimuli. Nevropatiske smerter kan oppstå etter kirurgiske inngrep og andre traumer der nerver skades, etter cytostatika og strålebehandling, eller som følge av tumorinnvekst eller tumorbetenget kompresjon av nervestrukturer.

Nevropatiske smerter responderer ofte dårlig på konvensjonelle analgetika selv om en del pasienter vil ha nytte av opioidanalgetika. Smertene kan ofte lindres med såkalte adjuvante analgetika (midler som har vist seg ha smertelindrende effekt, men som også er registrert for andre indikasjoner).

Sammensatte smertetyper

Ofte har pasienter sammensatte smerter fordi flere mekanismer er involvert samtidig. Den fysiologiske respons på vevsskade og nerveskade følges dessuten alltid av en affektiv og en reaktiv komponent. I tillegg kommer svingninger i sinnsstemning og humør og pasientens oppfatning av smertens betydning i forhold til sykdommen. En psykogen reaksjon vil kunne oppfattes som smerte. Det er ofte vanskelig, spesielt hos pasienter i palliativ fase å skille mellom en såkalt ”psykogen smerte” og angst eller depresjonstilstand forårsaket av andre forhold, slik som sykdommen i seg selv. Det er viktig å diagnostisere og behandle psykiske tilstander systematisk i denne pasientgruppen på samme måte som man gjør med smerte.

Gjennombruddsmerter

Enkelte smerter varer jevnt gjennom hele døgnet, med små variasjoner. Andre smerter kommer plutselig med høy intensitet, men kanskje med kort varighet. Denne smertetypen

kalles ofte gjennombruddsmerter. Gjennombruddsmerter kan være både nociseptiv og nevropatisk. Selv om man har kommet frem til en god lindrende behandling av pasientens smerter det meste av tiden, kan behandling av slike korte episoder med gjennombruddsmerter være en stor utfordring.

3.3 Smertebehandling

Smertene kan lindres på to måter, enten ved hjelp av ulike medikamenter (analgetika) som påvirker overføring og oppfattelsen av smerteimpulsene (symptomrettet behandling) eller ved å behandle selve sykdommen/svulsten med cytostatika, hormoner eller strålebehandling (tumorrettet behandling). Ofte oppnås best og mest vedvarende effekt ved å kombinere de to behandlingsprinsippene.

Et enkelt behandlingsprinsipp beskrevet som ”smertetrappen” ble utviklet av Verdens helseorganisasjon (WHO) for over 20 år siden. Man begynner med et smertelindrende medikament for lette smerter (trinn 1), deretter et behandlingstrinn for moderate smerter (trinn 2) og etter hvert et behandlingstrinn for sterke smerter (trinn 3). Medikamentell smertebehandling vil derfor være påvirket av intensiteten av smerten og av styrken på det smertelindrende medikamentet. I tillegg vil man kunne bruke adjuvante analgetika (ko-analgetika), dvs. midler som har vist seg ha smertelindrende effekt, men som også er registrert for andre indikasjoner. Selv om man kan bruke et enkelt medikament for spesifikke smerter, vil man ofte måtte kombinere flere for å oppnå god nok effekt. I dag er man ikke så opptatt av det enkelte trinn på smertetrappen, men betrakter smertebehandlingen som et sammenhengende hele. Det er i dag en betydelig diskusjon i det internasjonale palliative miljøet om man bør kutte ut trinn to på smertetrappen. Hos enkelte pasienter kan det være hensiktsmessig å gå direkte fra paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske medikament/NSAIDs (trinn 1) til sterke opioider (trinn 3) uten å gå via trinn 2 (NSAIDs kombinert med opioider). Parallelt med medikamentell behandling vurderer man strålebehandling, spesielt for pasienter med skjelettmetastaser. Hos noen få pasienter hvor man ikke oppnår tilfredsstillende smertelindring med basismedikamenter og standardmetoder, vurderes andre administrasjonsformer som rektalt, transdermalt, subkutan, intravenøst, intraspinalt og epiduralt, eller skifte fra et opioid til et annet, samt andre behandlingsmetoder som nevrolytiske blokader og kirurgi.

Behandlingsmetoder som omfattes av denne rapporten, kan inndeles i ti grupper, åtte er medikamentelle og to er strålebehandling.

3.3.1 Medikamentell smertebehandling

Opioider og NSAIDs/paracetamol

Opioidanalgetika

I tillegg til morfin som forekommer naturlig i opiumsvalmuen, brukes de syntetiske opioidene fentanyl, oksykodon, hydromorfon og metadon i palliativ medisin i Norge. Kodein og dekstropoksyfen er også opioider, men har en svakere maksimalvirkning og betegnes derfor ofte som ”svake” opioider. Opioider virker hemmende på nerveimpulsoverføring og demper blant annet smertesignaler. Virkningene av opioidene er i hovedsak like, men de skiller seg fra hverandre kjemisk. At opioidene kan ha forskjellige kliniske egenskaper blir brukt i individuelle smertebehandlingsstrategier. De viktigste bivirkningene av opioider i kronisk smertebehandling er forstoppelse, tretthet/søvnighet, munntørrehet, kvalme og oppkast. Opioider er de viktigste analgetika ved kreftrelaterte smerter.

Opioidskifte

Å bytte fra et opioid til et annet kan i noen tilfeller gi mindre bivirkninger og bedre effekt. Dette skiftet kalles ofte for opioidrotasjon. Det nevrofysiologiske grunnlaget for opioidskifte er ikke lett å forklare. Det kan være individuelle forskjeller i følsomhet for medikamentenes virkninger og/eller bivirkninger. Det kan også oppstå en eller annen form for ”toleranse” ved langtidsbruk av opioider. Nyere forskning som viser store genetiske forskjeller i respektorsammensetningen, kan også bidra til å forklare effekten av opioidskifte. Opioidskifte kan brukes når pasienten ikke får tilfredsstillende smertelindring av et opioid eller har mye bivirkninger, til tross for titrering av medikament til ”optimal dose”.

Skifte av administrasjonsform

Pasienter kan få administrert medikamentene på forskjellig måte, som tablett, stikkpille, infusjon osv. I dyreeksperimentelle modeller har man vist at opioider kan ha større og varierende effekt avhengig av hvordan de gis. Det er viktig å benytte alternative administrasjonsmåter for pasienter som ikke kan svelge eller som kaster opp. I klinisk praksis

er dette den vanligste grunnen til at man går fra peroral (tabletter) til subkutan administrasjonsform. Ved morfininfusjon er det mulig å gi pasienten hurtigvirkende støt ved gjennombruddsmerte. Det er også hevdet at morfininfusjoner kan gi mindre bivirkninger enn morfin gitt som tabletter, uten at mekanismene for dette er avdekket.

Ikke-opioid analgetika

Ved behandling av mild/moderat smerte ved kreft, benyttes et ikke-opioid analgetikum, oftest et ikke-steroid antiinflammatorisk medikament (NSAID eller paracetamol). Ved økende smerte legges ofte et ”svakt” opioid, ofte kodein, til NSAID eller paracetamol. I litteraturgjennomgangen vil paracetamol bli omtalt i samme resultatavsnitt som NSAID-medikamentene, selv om det vil fremgå at paracetamol klart skiller seg fra tradisjonelle NSAIDs.

Adjuvante analgetika

En rekke andre medikamenter som primært er registrert for andre indikasjoner enn smerte, brukes ved smertetilstander hos kreftpasienter, enten alene eller oftest sammen med opioider. Når det foreligger sikre nevropatiske smerter og utilstrekkelig effekt og/eller uakseptable bivirkninger av morfin, blir alternative medikamenter ofte forsøkt i tillegg. Slike adjuvante analgetika (ko-analgetika) er medikamenter som kan forsterke effekten av analgetika, forhindre eller behandle symptomer som sekundært kan utløse smerter eller som kan ha spesifikke smertelindrende egenskaper ved spesielle smertetyper. Retningslinjene for WHO's smertetrapp presiserer nytten av å bruke adjuvante analgetika og andre medikamenter i tillegg til sterke og svake opioider.

Adjuvante analgetika omfatter fire sentrale grupper bestående av antidepressiva, antikonvulsiva, kortikosteroider og NMDA-antagonister. Øvrige medikamenter som har liten eller ingen tradisjon som adjuvante analgetika ved kreftsmerte i Norge, beskrives under samlegruppen andre adjuvante analgetika.

Antidepressiva og antikonvulsiva

De to vanligste adjuvante analgetika som brukes ved nevropatiske smerter, er antidepressiva (f.eks. amitriptylin) og antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, gabapentin og pregabalin).

Kortikosteroider

Kortikosteroider kan ha god smertelindrende effekt spesielt ved smerter forårsaket av ødem i begrenset rom, f.eks. hodesmerter på grunn av hjerneødem, nerverotsmerter, smerter på grunn av ekspansjon i lever og ved skjelettmetastaser. De har dessuten en direkte smertelindrende effekt ved at de hemmer prostaglandin- og leukotrien-syntesen. I en del tumortyper har kortikosteroider også en indirekte smertelindrende effekt ved at de demper den inflammatoriske prosessen induisert av tumor, samt også å hemme tumorvekst.

NMDA-antagonister

Ketamin brukes som anestesimiddel, men er også benyttet som smertelindrende medikament ved visse typer smerte. Ketamin virker ved å blokkere (N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)) -reseptorene. Ketamin har vist seg effektivt for enkelte kreftpasienter med vanskelig håndterbare smerter, samt pasienter som tilsynelatende utvikler raskt toleranse overfor opioider.

Andre medikamenter

Eksempler på ulike medikamentgrupper som har vært forsøkt hos kreftpasienter med smerter: psykostimulantia, lokalanestetika, somatostatin-analoger (oktreotid), nitrater (nitroglyserin), kalsiumblokkere og cholecystokinin-antagonister.

Medikamentelt tumorrettet behandling

Cytostatika

Cytostatika har en viktig rolle i behandlingen av kreftpasienter der behandlingsmålet er palliasjon. Reduksjon av tumormasser vil kunne medføre lindring av symptomer og symptomforebygging. Medikamentene er ofte beheftet med bivirkninger, og det krever grundig overveielse å vurdere hva som vil være rett behandling for den enkelte. I flere studier ser man at symptomlindringen oftest er større enn den objektive tumorresponsen. Det kan skyldes at tumoren reduseres så lite at det ikke faller innenfor det vi klassifiserer som objektiv respons, eller at medikamentene virker inn på ikke-målbare prosesser betinget av kreftsykdommen.

Hormoner

Allerede i 1941 ble det vist at kirurgisk kastrasjon av menn med prostatakraft kunne gi god symptomlindring og tilbakegang av sykdom hos mer enn 80 % av pasientene med spredning

av sykdommen. Tilsvarende har det lenge vært kjent at kirurgisk fjerning av eggstokkene hos kvinner som har brystkreft med spredning, kunne gi symptomlindring og føre til tilbakegang av sykdommen hos en del pasienter. Hormonbehandling og anti-hormonbehandling kan ha som formål å påvirke vekst av tumor, og i mange tilfeller vil man forvente at den smertelindrende effekten først og fremst skyldes at svulsten er blitt mindre.

Bisfosfonater

Bisfosfonater er registrert for behandling av hyperkalsemi forårsaket av maligne svulster og for behandling og forebygging av bendestruksjon hos pasienter som har fått påvist skjelettmetastaser. Mens strålebehandling brukes i palliativ hensikt ved lokaliserte skjelettmetastaser, kan pasienter med utbredte skjelettmetastaser oppleve tilbakefall av smerter i tidligere strålebehandlede områder. I slike situasjoner kan behandlingsregimer som inkluderer bisfosfonater, være en alternativ strategi for å oppnå smertelindring. Det kan se ut til at smertelindringen er uavhengig av tumordiagnose.

Invasive prosedyrer

En liten gruppe kreftpasienter har så sterke smerter at de vanlige behandlingsprinsipper ikke gir tilstrekkelig smertelindring eller de gir så kraftige bivirkninger at behandlingen ikke kan gjennomføres. Disse pasientene kan ha behov for en behandling der nervene som går fra det smertefulle området bedøves direkte med egnede medikamenter som tilføres via katetre som legges nær ryggmargen (intraspinalt eller epiduralt), eller ved at nervene ødelegges med destruerende medikamenter (nevrolyse).

Intraspinale og epidurale analgetika

Smertebehandling via kateter lagt epiduralt eller intraspinalt kan være et viktig supplement for pasienter der man ikke kommer til mål med konvensjonelle analgetika og/eller annen behandling. Kateteret anvendes både for bolusinjeksjoner og kontinuerlig infusjon. Morfin er det vanligste opioidet, men andre opioider kan brukes. Som tillegg brukes ofte lokalanestetika. En rekke andre medikamenter i tillegg til opioider og lokalanestetika har også vært forsøkt. Fordi medikamentene injiseres i intim nærhet til sentralnervesystemet, vil effekten bli vesentlig kraftigere enn ved andre administrasjonsformer. Dette medfører redusert døgnmengde av opioider noe som kan gi mindre systemisk totaldose og dermed mindre bivirkninger.

Nevrolytiske blokader

Nerveblokader med nevrolytiske løsninger produserer en langvarig blokada gjennom destruksjon av nervevev. Dette kan hindre smerteimpulser fra områder med skadet nervevev. En slik blokada varer inntil nervevevet eventuelt regenererer og kan i mange tilfelle vare livet ut hos en pasient med kort levetid. Nevrolytisk blokada hos kreftpasienter er først og fremst et alternativ ved smertetilstander som ikke responderer på konvensjonell behandling og der pasienten har begrenset levetid. Blokadene er ikke selektive og vil ødelegge motoriske så vel som sensoriske nervefibere.

3.2.2 Strålebehandling

Skjelettmetastaser fra flere kreftsykdommer, spesielt prostatakraft og brystkraft, men også lungekraft, kolorektalkraft og nyrekraft gir en betydelig morbiditet med sterke og vedvarende smerter. Tumorrettet palliativ strålebehandling vurderes alltid til slike pasienter. Ekstern strålebehandling er en lokal behandlingsmodalitet som har/gir smertelindrende effekt på det bestrålte område. En annen behandlingsform er bruk av bensøkende radiofarmaka injisert intravenøst.

Ekstern strålebehandling

Strålebehandling gir oftest en svært god og rask smertelindrende effekt, og behandlingen gir få bivirkninger, spesielt ved bestråling av skjelettmetastaser. Palliativ strålebehandling brukes også ofte ved smerter forårsaket av tumorinnvekst i nervevev, ved truende tverrsnittlesjon, hjernemetastaser, kutane metastaser og for å redusere tumor i andre organer, både for å lindre smerte og andre plagsomme symptomer (lunge, munnhule, lymfeknuter, tarm, etc).

Om strålebehandlingen bør deles i flere mindre behandlingsdoser (fraksjonert bestråling), om behandlingen skal gis som engangsdose (ikke-fraksjonert stråling) eller to store doser (hypofraksjonert behandling) vurderes ut fra pasientens situasjon og tumors lokalisering og biologi. Mekanismen for smertelindrende effekt av strålebehandling, spesielt ved skjelettmetastaser, er ukjent. Antakelig er mekanismen delvis basert i celledød (både av inflammatoriske celler og tumorceller), reduksjon av ødem og redusert nivå av signalsubstanser som forverrer smerteopplevelsen.

Radiofarmaka

De siste tiårene har man tatt i bruk bensøkende radiofarmaka, enten som en radionuklide som i seg selv er bensøkende eller kompleksbundet til et bensøkende molekyl. Grunnlaget for å benytte de bensøkende radiofarmaka i metastasebehandlingen er opptaksmekanismen.

Opptaket av det radioaktive stoffet (strontium som kation og samarium og rhenium kompleksbundet til et anion), styres dels av osteoblastaktiviteten som induseres i benmetastaseses omliggende benvev og dels av den ben-nydanning som foregår inne i selve metastasen. Det blir dermed meget høy radioaktivitet i affiserte ben, mens aktiviteten i ikke-affisert ben og i annet vev er lav. Dette gir et gunstig forhold mellom bestrålingen av sykt og friskt benvev. Systemisk behandling med bensøkende radionuklider er et viktig tillegg ved lindrende smertebehandling av skjelettmetastaser fra forskjellige kreftformer. Behandlingen egner seg best hos pasienter hvor metastaseses utbredelse gjør dem utilgjengelig for ekstern strålebehandling.

3.3 Effektmål

Siden smerte er av subjektiv karakter bør pasienten selv angi og rapportere smertenivået så lenge han eller hun er i stand til å formidle smerteopplevelse. Hvis ikke kreftmerter blir vurdert systematisk med validerte skåringssystemer, er det vanskelig å bedømme resultatet av en behandling, eller sammenlikne en behandling med en annen. *I denne rapporten er det bare inkludert studier som systematisk rapporterer effektmål for smerte ved bruk av anerkjente metoder. Kravet om systematisk rapportering gjelder uansett om smerte er et primært eller sekundært endepunkt i studien.*

Den vanligste måten å måle smerteopplevelsen på er å bruke en eller annen målemetode for smerteintensitet. Konseptet blir vanligvis forstått av pasientene og tillater måling av smerte ved at den subjektive opplevelsen regnes om til målbare enheter på en eller annen form for skala. Flere ulike skalaer brukes til dette. De vanligste er:

- Numerisk skala (Numeric Rating Scale = NRS), vanligvis en 11 punkts skala der 0 representerer ingen smerte og 10 representerer verst tenkelige smerter.
- Visuell analog skala (Visual Analogue Scale = VAS) som består av en linje der en begynnelsen av linjen representerer ingen smerte og slutten på linje representerer verst

tenkelige smerter (punktet pasienten antyder ved å peke på linjen kan siden konverteres til et tall) ved å måle avstanden fra 0 til der hvor pasienten krysser av.

- Verbal skala = kategoriske skalaer (Verbal Rating Scale = VRS = categoric scales) inneholder en liste av adjektiver som beskriver smerteintensitet, som for eksempel ingen smerte, lite smerter, moderate smerter, sterke smerter og svært sterke smerter

Det er funnet god korrelasjon mellom disse tre måleskalaene.

Smerte inngår nesten alltid som en del av de helserelaterte livskvalitetsmål, som EORTC QLQ-C30 og SF-36. Ved å benytte slike mål får man innsikt i flere komponenter av pasientens subjektive situasjon. Flere anerkjente målemetoder er i bruk, de er oversatt til flere språk og validert hos kreftpasienter (20). En oversikt og anbefaling er gitt av European Association for Palliative Care (21).

Et viktig spørsmål er hvilken endring på måleskalaen som er nødvendig for å gi smertelindring som pasienten finner meningsfull. En vanlig oppfatning er at det kreves en 20-30 % reduksjon eller to punkters reduksjon på en 11 punkts numerisk skala hos enkeltindivider, mens en 10-15 % forskjell anses å være klinisk signifikant på gruppenivå.

Pasientens egenrapportering er vanligvis mer eksakt enn objektive symptomer beskrevet av andre, men forbruk av analgetika registrert av helsepersonell kan også være relevant. Uansett om man bruker smerteskalaer bør det opplyses om forbruk og/eller endring i forbruk av opioid- og ikke-opioid analgetika for å beskrive smertelindrende effekt. *I denne rapporten er studier som bare rapporterer smerteintensitet i en eller annen form, men ikke forbruk eller endring i forbruk av analgetika, ekskludert som dokumentasjonsgrunnlag.* Det er utredningsgruppens mening at effekt i denne sammenheng bør vurderes som summen av de to faktorene smerteintensitet og analgetikaforbruk.

I denne rapporten er studier der smerte/forbruk av analgetika er rapportert både av pasienten og av helsepersonell inkludert.

4. Metode og arbeidsform

4.1 Fremgangsmåte

Metodevurderingen har en todelt tilnærming i det den er basert på dokumentasjon fra foreliggende systematiske oversikter og dokumentasjon fremkommet ved egen litteraturgranskning av nyere studier.

Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i to rapporter fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA), som omfatter hele bredden av fagområdet behandling av kreftsmertter. Studier som er relevante for vår rapport, er identifisert og dokumentasjonen oppsummert. Primærstudier som inngår som dokumentasjon i AHRQ-rapportene er ikke innhentet i fulltekst. Av den grunn overprøves ikke forfatternes kvalitetsvurdering av enkeltstudier, heller ikke deres rapportering av resultater fra enkeltstudier og av samlet dokumentasjon for det enkelte behandlingsprinsipp.

I tillegg er relevante Cochrane-oversikter identifisert for at dokumentasjon (relevante enkeltstudier og metaanalyser basert på disse) i størst mulig grad skal dekke fagområdet innenfor tidsperioden som AHRQ-rapportene omfatter. På denne måten bidrar Cochrane-oversiktene, som har smalere problemstillinger, til å supplere og kvalitetssikre litteraturgrunlaget fra AHRQ-rapportene.

Med dette som grunnlag har utredningsgruppen gjennomgått nyere primærstudier som er identifisert i oppdatert litteratursøk. I egen litteraturgranskning utføres identifikasjon og kvalitetsbedømmelse av litteratur samt oppsummering av dokumentasjon av utredningsgruppen selv.

Egen litteraturgranskning representerer det sentrale arbeidet i denne metodevurderingen, fordi denne dokumentasjonen fremkommer ved at utredningsgruppen selv vurderer relevans, kvalitet og validitet av primærstudier og sammenstiller dokumentasjonen. Beskrivelse av metode og arbeidsform tar derfor utgangspunkt i prosessen for egen litteraturgranskning. Under redegjøres det for eventuelle avvik som de systematiske oversiktene har med hensyn til inklusjonskriterier og kriterier for vurdering og sammenstilling av dokumentasjon.

Samlet dokumentasjon er oppsummert og sammenstilt ved at dokumentasjon fremkommet i egen litteraturgransking av nyere litteratur er vurdert i forhold til oppsummert dokumentasjon fra de inkluderte systematiske oversikter.

4.2 Litteratursøk

4.2.1 Inklusjonskriterier

Pasientgruppe

Kreftpasienter som ikke kan helbredes og som behandles med palliativt formål (livsforlengende, symptomforebyggende og/eller symptomlindrende målsetning). Gruppen omfatter alle kreftpasienter med ikke-kurabel sykdom uavhengig av sykdomsstadium og forventet levetid.

Bare pasienter med kreftrelatert smerte, dvs smerte grunnet tumorvekst, inkluderes.

Presisering:

Palliativ behandling kan være tumorrettet (livsforlengende) og/eller symptomrettet. Smerte er et av flere symptomer ved kreftsykdom. Målet med palliativ smertebehandling er således å lindre og/eller forebygge smerte (symptomrettet behandling). Palliativ behandling som er tumorrettet, som eksempelvis cytostatika og strålebehandling, kan imidlertid ha en positiv tilleggseffekt ved å virke lindrende og/eller forebyggende på smerte. Derfor er også pasienter som behandles med intervensjoner som skal forlenge livet, relevante for denne utredningen.

Eksklusjonskriterier:

- Pasienter med kreft som er behandlet med kurativt formål
- Kreftpasienter med smerte som følge av operasjon eller andre behandlingsrelaterte smerter

Intervensjon

Behandling rettet mot smerte som har symptomforebyggende og/eller symptomlindrende målsetning, begrenset til medikamenter og strålebehandling:

- Medikamenter omfatter opioidanalgetika, ikke-opioid-analgetika (NSAIDs og paracetamol), adjuvante analgetika (antidepressiva, antikonvulsiva, kortikosteroider, NMDA-antagonister m.m.), cytostatika, hormoner, bisfosfonater og medikamenter til bruk ved invasive metoder (nevrolytiske blokader samt intraspinale og epidurale analgetika)
- Strålebehandling omfatter ekstern strålebehandling og radiofarmaka (intern strålebehandling)

Eksklusjonskriterier:

- Tumorrettet behandling hvor det ikke er rapportert effekt på forebygging og/eller smertelindring
- Nevrokirurgisk behandling (SMM-rapport 8/2003 Bruk av palliativ kirurgi i behandlingen av kreftpasienter omfatter dette)
- Behandling rettet mot postoperativ smerte
- Behandling rettet mot smerte som følger av palliativ behandling, eksempelvis smerte ved oral mukositt (slimhinneskader i munnhulen), postmastektomismerte (smerter etter kirurgi for brystkreft), og stråleskader (i skjelett og tarm)
- Psykososiale intervensjoner (eksempelvis psykiatrisk/psykologisk behandling, fysikalsk behandling og akupunktur)

Endepunkter

Endepunkter med effektmål på symptomforebyggende og symptomlindrende behandling samt effektmål på bivirkninger:

- Forebygging av smerte (utsettelse av smertedebut/tilbakefall)
Effektmål: Tid fra behandling starter til smerte (igjen) oppstår
- Smertelindring (reduksjon av plagsomme smerter)
Effektmål: Grader av smertelindring, andel av pasienter som oppnår smertelindring og/eller varigheten av denne effekten
- Bivirkninger (bivirkninger/komplikasjoner som følge av behandlingen)
Effektmål: Alvorlighetsgrad og andel pasienter

Presisering:

- Smerte er å anse som et subjektivt effektmål uavhengig om det er egenrapportert eller rapportert av lege/helsepersonell

- Effektmål for smerte skal være fremkommet ved bruk av anerkjente metoder (som omregner den subjektive smerteopplevelsen til målbare enheter på en eller annen form for skala, eksempelvis på NRS, VAS, eller VRS, se Kap 3.3). Dette gjelder også der smerte inngår som effektmål i multidimensjonale registreringsverktøy (livskvalitetsmålinger). Forbruk av analgetika registrert av helsepersonell er også et relevant effektmål for smerte.
- Konklusjon med hensyn til en behandlings smertelindrende effekt krever samtidig rapportering av forbruk og/eller endring i forbruk av analgetika og smerteintensitet. De studier som bare har rapportert smerteintensitet i en eller annen form, men ikke (endring i) forbruk av analgetika rangeres til lav kvalitet og ekskluderes fra rapportens dokumentasjonsgrunnlag. Det betyr at vi vurderer litteraturen strengere enn de fleste andre forfattere av enkeltstudier/systematiske oversikter.
- Smerte er det primære endepunkt i metodevurderingen. Studier med smerte som sekundært endepunkt inkluderes der smerte systematisk er målt med en anerkjent metode i hele pasientgruppen. Enkelte studier med palliativ, livsforlengende (tumorrettet) behandling, som primært er utformet for å måle overlevelse, inkluderer smerte som primært eller sekundært endepunkt.
- Bivirkninger er sekundært endepunkt i metodevurderingen og registreres bare fra studier som systematisk rapporterer smerte

Studiedesign

Randomiserte kontrollerte studier (RCTer) og metaanalyser basert på RCTer.

Ved sentrale og dagsaktuelle behandlingsprinsipper der RCTer/metaanalyser ikke foreligger verken i systematiske oversikter eller i oppdatert søk (egen litteraturgransking) inkluderes studier av lavere kvalitet, eksempelvis pasientserier, forutsatt at studiene har et element av sammenlikning tilstede.

Systematiske oversikter

Det oppsummeres dokumentasjon fra RCTer og eventuelle metaanalyser som for øvrig faller inn under inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen. Relevante studier identifiseres og synliggjøres i egen referanseliste.

Språk

Publikasjoner på engelsk og skandinavisk språk som ut fra abstrakter vurderes relevante i forhold til fastsatte inklusjonskriterier.

Systematiske oversikter

Det oppsummeres dokumentasjon fra ikke-engelskspråklig litteratur som for øvrig faller inn under inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen.

Publikasjonstype

Publiserte kliniske studier.

Oversiktsartikler innhentes kun for nødvendig bakgrunnsinformasjon på tema og for supplerende manuelle søk (håndsök) etter relevante publikasjoner.

Systematiske oversikter

Det oppsummeres dokumentasjon fra publiserte møteabstrakter, bokkapitler samt upubliserte studier som ellers faller inn under inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen.

Tidsperiode

Systematiske oversikter

Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i to rapporter fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ 2001 og 2002, USA) som er basert på primærlitteratur indeksert i Medline publisert i perioden 1966 til og med juni 2001. AHRQ-rapportene suppleres med relevante Cochrane-oversikter publisert til og med 2003 der primærlitteratur er identifisert ved omfattende søk i diverse databaser og supplerende håndsök.

Egen litteraturgransking

Egen litteraturvurdering har til hensikt å oppdatere og diskutere resultatene fra foreliggende systematiske oversikter og vurdere nyere studier med relevant design. Derfor inkluderes studier publisert i perioden 2001 til og med 2003.

4.2.2 Søkestrategi

Systematiske oversikter

Det ble søkt etter systematiske oversikter i følgende elektroniske databaser:

- Health Technology Assessment Database (HTA-databasen)
- The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR-databasen)

Følgende søkeord ble brukt alene eller i kombinasjoner:

- Cancer, Pain, Palliat*.

I tillegg ble det utført egne søk tilpasset hver behandlingsgruppe med bruk av spesifikke søkeord:

- Analgesi*, Morphine, Opioid*, Bisphosphonate*, Metastatic bone pain, Radiotherapy, Radiation, Radioisotope*, Radiopharmaceutical*, Radionucl*, m.fl.

Egen litteraturgransking

Siden egen litteraturgransking primært har til hensikt å oppdatere dokumentasjon fra AHRQ-rapportene, ble det søkt tilsvarende AHRQ-rapportene bare i Medline etter primærlitteratur (enkeltstudier og metaanalyser) for perioden 2001-2003. En egen søkestrategi som fanger opp sammenliknende studier (inkludert pasientserier), ble utarbeidet.

For spesifikk søkestrategi i Medline (versjon Ovid), se vedlegg 1A.

Manuelle søk

Systematiske oversikter

Listen over ferdigstilte og pågående protokoller fra Cochrane Pain, Palliative Care and Supportive Care Group ble gjennomgått.

Egen litteraturgransking

For å sikre at alle relevante artikler ble identifisert for perioden 2001-2003 ble det gjort supplerende håndsøk av referanselister fra systematiske oversikter, generelle oversiktsartikler og andre sentrale publikasjoner samt i tidsskrifter sentrale for fagfeltet.

4.3 Vurdering av litteratur

4.3.1 Identifisering

Systematiske oversikter

Søk i HTA-databasen identifiserte to relevante metodevurderinger fra Agency for Healthcare Research and Quality (ARHQ, USA), og som er utgangspunkt for denne utredningen:

- Management of cancer pain, Evidence Report/Technology Assessment 35, 2001 (22), heretter omtalt som AHRQ-rapport 35
- Management of cancer symptoms: pain, depression and fatigue, Evidence Report/Technology Assessment 61, 2002 (23), heretter omtalt som AHRQ-rapport 61

Søk i Cochrane-databasen (CDSR) identifiserte 10 relevante Cochrane-oversikter:

- Hydromorphone for acute and chronic pain (24)
- Oral morphine for cancer pain (25)
- Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (26)
- Calcitonin for metastatic bone pain (27)
- Bisphosphonates for breast cancer (28)
- Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (29)
- Bisphosphonates in multiple myeloma (30)
- Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy (31)
- Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases (32)
- Radioisotopes for metastatic bone pain (33)

Egen litteraturgransking

Elektronisk søk i Medline etter primærstudier og metaanalyser samt supplerende håndسøk identifiserte totalt 1 326 studier.

4.3.2 Sortering og kvalitetsbedømmelse

Sortering og kvalitetsbedømmelse av primærlitteratur og av systematiske oversikter ble utført i henhold til Kunnskapssenterets arbeidsform (34,35).

Minimum to uavhengige personer fra utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre identifisert litteratur.

Systematiske oversikter

Metodevurderinger

Kvalitet og validitet av AHRQ-rapportene ble vurdert etter INAHTAs sjekklister for metodevurderinger (vedlegg 2 A1). Begge ble funnet å være av akseptabel (middels) kvalitet og dermed inkludert i metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene består av 184 RCTer (vedlegg 3). Basert på funnet under at Cochrane-oversiktene supplerer AHRQ-rapportene med 69 studier (perioden 1966-2000), har ikke AHRQ-rapportene identifisert alle relevante enkeltstudier.

AHRQ-rapportene har kvalitetsbedømt og rangert inkluderte enkeltstudier i høy, middels og lav kvalitetsklasse. Informasjon om forbruk eller endring i forbruk av analgetika er ikke lagt til grunn ved bedømmelse av enkeltstudienes kvalitet.

Effektestimater fra enkeltstudier med tilhørende usikkerhetsestimater (konfidensintervall og/eller p-verdi) er ikke beskrevet i rapporttekst, men forskjell i effektstørrelse mellom behandlings- og kontrollgruppen er illustrert i tabellform ved bruk av skala +++ (stor), ++ (moderat), + (liten), +/- (ingen) og - (negativ/skadelig), uten at denne rangeringen reflekterer om effektforskjellen er statistisk signifikant. Til tross for at omfattende evidenstabeller foreligger for alle enkeltstudier (som eget volum/vedlegg), mangler langt de fleste studier rapportering av effekter som et punkttestimat med tilhørende statistiske beregninger. Det har derfor ikke vært mulig å systematisk innhente effektestimater fra AHRQ-rapportene til denne utredningen.

Studier i lav kvalitetsklasse er ikke ekskludert ved oppsummering av dokumentasjon slik at alle studier uansett kvalitetsklasse inngår i rapportens dokumentasjonsgrunnlag. Kvalitativ syntese av samlet dokumentasjon er mangelfull og til dels manglende for mange behandlingsprinsipper. AHRQ-rapportene har funnet studier homogene nok til å utføre metaanalyser for tre sammenlikninger.

Cochrane-oversikter

Kvalitet og validitet av Cochrane-oversiktene ble vurdert etter sjekklister for Cochrane-oversikter og andre systematiske oversikter (vedlegg 2 A2). Alle ble vurdert til å være av akseptabel (middels eller høy) kvalitet og dermed inkludert som i metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Cochrane-oversiktene supplerer litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene med 74 RCTer (vedlegg 3). I alt 69 studiene er publisert i den perioden som AHRQ-rapportene dekker (1966 – 2000). Til sammen omfatter de systematiske oversiktene (to AHRQ-rapporter og ti Cochrane-oversikter) 258 RCTer, hvorav 253 publisert til og med år 2000.

Cochrane-oversiktene har kvalitetsbedømt og rangert inkluderte enkeltstudier i kvalitetsklasser. Informasjon om forbruk eller endring i forbruk av analgetika er ikke lagt til grunn ved bedømmelse av enkeltstudienes kvalitet.

Studier i lav kvalitetsklasse er ikke ekskludert i metaanalyser eller i kvalitative sammenstillinger av samlet dokumentasjon slik at alle studier uansett kvalitetsklasse inngår i oversiktens dokumentasjonsgrunnlag. Enkelte oversikter har imidlertid utført sensitivitetsanalyser (med og uten studier av lav kvalitet). Effektestimater med tilhørende statistiske beregninger fra metaanalyser med relevante sammenlikninger, rapporteres i denne utredningen.

Egen litteraturgransking

Vurdering av relevans, kvalitet og validitet ved rangering i kvalitetsklasser samt gradering av evidens (evidensnivå) for primærstudier og metaanalyser ble utført etter en trinnvis sorteringsprosess:

- Trinn 1: Abstrakter identifisert i litteratursøket (totalt 1 326) ble vurdert med hensyn til relevans. Fulltekstartikler ble bestilt for relevante og mulig relevante abstrakter.
- Trinn 2: Fulltekstartikler (totalt 85) ble vurdert med hensyn til relevans og studiedesign. 47 publikasjoner oppfylte kravene for inklusjon og dermed inkludert som bidrag til metodevurderingens litteraturgrunnlag (36-82).
- Trinn 3: Relevante studier undergikk kritisk vurdering av studie kvalitet og validitet etter sjekklister for metaanalyser, RCTer og pasientserier (vedlegg 2 B), samt statistisk

vurdering og vurdering av utfallsrapportering, hvorpå den enkelte studie ble rangert til høy (++), middels (+) eller lav (-) kvalitetsklasse, og gitt et evidensnivå (vedlegg 6).

Beviskraften for studier av lav kvalitet vurderes for svak til å kunne besvare eller belyse en metodes effekt, og bare studier av høy og middels kvalitet inngår som dokumentasjonsgrunnlag. Litteraturgranskingen rangerte totalt 4 studier til høy kvalitetsklasse (36,64,74,78), 26 studier til middels kvalitetsklasse (37-45,51,53-54,57-59,63,65-67,72-73,75-76,79-81), og 17 studier til lav kvalitetsklasse (46-50,52,55-56,60-62,68-71,77,82). Dokumentasjonsgrunnlaget i egen litteraturgransking består således av 30 studier av høy og middels kvalitet (36-45,51,53-54,57-59,63-67,72-76,78-81).

4.4 Oppsummering og syntese

Resultater er oppsummert og syntetiseres for følgende ti behandlingsgrupper:

- Opioidanalgetika
- Ikke-opioid analgetika
- Adjuvante analgetika
- Cytostatika
- Hormoner
- Bisfosfonater
- Intraspinale og epidurale analgetika
- Nevrolytiske blokader
- Ekstern strålebehandling
- Radiofarmaka

4.4.1 Oppsummering av resultater fra enkeltpublikasjoner

Den enkelte rapport og den enkelte studie er oppsummert i tekst og i tabell. Tabellene er skrevet på engelsk.

Systematiske oversikter

Dokumentasjon fra inkluderte metodevurderinger og Cochrane-oversikter er oppsummert i egne tabeller (vedlegg 4 A og 4 B). Tabellene beskriver pasientgruppe, intervensjon, endepunkter, primærlitteratur og resultater (som rapportert i de systematiske oversiktene).

Utredningsgruppens vurdering av oversiktens kvalitet og øvrige kommentarer er gitt i egne rubrikker.

Resultater fra inkluderte studier er oppsummert i tekst under de enkelte behandlingsgruppene (som rapportert i de systematiske oversiktene). Dokumentasjon fra AHRQ-rapportene er oppsummert først, deretter er dokumentasjon (ofte metaanalyser) fra eventuelle Cochrane-oversikter oppsummert. Effektestimater med statistiske usikkerhetsberegninger (konfidensintervall og/eller p-verdi) er rapportert der dette finnes (i prinsippet kun for metaanalyser fra Cochrane-oversikter). I en kommentar til den enkelte Cochrane-oversikt, som en kvalitetsvurdering av AHRQ-rapportenes litteraturgrunnlag, er det angitt det antall tilleggsstudier som Cochrane-oversikten har fanget opp, men som AHRQ-rapportene ikke har identifisert/inkludert. Videre er antall overlappende studier som inngår i andre Cochrane-oversikter angitt. Dernest er det oppsummert hvor mange ytterligere studier Cochrane-oversikten bidrar med til metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Egen litteraturgransking

Dokumentasjon fra inkluderte primærstudier rangert til høy og middels kvalitet er oppsummert i evidenstabeller (vedlegg 5 A). Evidenstabellene inneholder en omfattende beskrivelse av studie (pasientgruppe, intervensjon, endepunkter, studiedesign), resultat (med effektestimat og statistiske usikkerhetsberegninger) og konklusjon som rapportert av forfatterne, samt en grundig beskrivelse av utredningsgruppens kvalitetsbedømmelse og øvrige kommentarer. Studier av lav kvalitet er samlet i en egen eksklusjonstabell der studie, resultat og utredningsgruppens kvalitetsvurdering er kortfattet beskrevet (vedlegg 5 B).

I tekst er resultater fra inkluderte studier og utredningsgruppens kvalitetsrangering av den enkelte studier oppsummert under de enkelte behandlingsgruppene. Siden både AHRQ-rapportene og Cochrane-oversiktene oppsummerer dokumentasjon fra studier uavhengig av kvalitetsklasse, er også resultater fra studier rangert til lav kvalitetsklasse oppsummert. Effektestimater med konfidensintervall og/eller p-verdi rapporteres bare for studier av høy og middels kvalitet.

Nyere studier / pågående forskning

Siden denne metodevurderingen ikke inkluderer til systematisk og kritisk granskning litteratur publisert etter 2003, er det i resultatkapitlet (kap. 5) gitt en kort beskrivelse av arbeider (systematiske oversikter og primærlitteratur) publisert i nyere tid og som av utredningsgruppen vurderes sentrale for fagfeltets utvikling. Det er også gitt en kort beskrivelse av eventuelle pågående studier av høy kvalitet og adekvat styrke.

4.4.2 Syntese av samlet dokumentasjon

Oppsummering av samlet dokumentasjon

Samlet dokumentasjon (fra AHRQ-rapporter, eventuelle Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning) er oppsummert i tekst under de enkelte behandlingsgruppene.

Innledningsvis er hovedresultat fra AHRQ-rapportene og eventuelle Cochrane-oversikter oppsummert slik forfatterne av de systematiske oversiktene har konkludert.

Utredningsgruppens eventuelle bemerkning til rapportenes oppsummering av kunnskapsstatus og konklusjon av dokumentasjonens samlede beviskraft er gitt som kommentar.

Dernest er dokumentasjonen fra studier identifisert under egen litteraturgranskning sammenstilt. I denne syntesen er det lagt vekt på studier av høy og middels kvalitet.

Ved oppsummering av kunnskapsstatus innen hver behandlingsmetode og eventuelle undergrupper av disse, er dokumentasjonen fremkommet ved egen litteraturgranskning av nyere litteratur vurdert i forhold til og sammenstilt med dokumentasjon fra foreliggende systematiske oversikter.

Gradering av evidens for samlet dokumentasjon

Foreliggende dokumentasjon innen hver behandlingsmetode og eventuelle undergrupper av disse er sammenstilt kvalitativt.

For gradering av evidens for den samlede dokumentasjon (evidensstyrke) innen hver behandlingsmetode og eventuelle undergrupper av disse, se vedlegg 6.

5. Oppsummering av kunnskapsstatus/resultater

5.1 Kunnskapsgrunnlaget

Rapportens kunnskapsgrunnlag består av to kunnskapsoppsummeringer fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) og ti Cochrane-oversikter, som til sammen dekker 253 studier (alle RCTer) publisert i perioden 1966-2000, og 47 studier publisert i perioden 2001-2003, i alt 300 studier.

AHRQ-rapporter

Tabell 5.1.1 beskriver litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene, Management of cancer pain (AHRQ 35) og Management of cancer symptoms: pain, depression and fatigue (AHRQ 61).

Tabell 5.1.1 Litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene

Behandlingsmetode	Antall RCTer ¹ :			Kommentarer
	AHRQ 35 ²	AHRQ 61 ³	Totalt	
Opioidanalgetika	39	6	45	To små metaanalyser utført
Ikke-opioid analgetika	40	1	41	Inkluderer sammenligningen NSAID versus NSAID-opioid eller opioid. En liten metaanalyse utført
Adjuvante analgetika	12	2	14	
Cytostatika	7	6	13	
Hormoner	4	0	4	
Bisfosfonater	29	5	34	
Intraspinal/epidurale analgetika	4	3	7	
Nevrolytiske blokader	5	0	5	
Ekstern strålebehandling	14	3	17	
Radiofarmaka	4	0	4	
Totalt antall studier: 184				

¹ Relevante for vår rapport

² Litteratursøk: Medline 1996 tom 1998

³ Litteratursøk: Medline 1999 tom juni 2001. Ingen studier publisert 2001 identifisert/inkludert.

I alt 184 RCTer av varierende (høy, middels eller lav) kvalitet ble funnet relevante for vår rapport (vedlegg 3A).

Cochrane-oversikter

Tabell 5.1.2 beskriver litteraturgrunnet fra Cochrane-oversiktene (titler i tabell).

Tabell 5.1.2 Litteraturgrunnet fra Cochrane-oversikter

Behandlingsmetode / oversikt	Antall RCTer ¹ :			Kommentar
	I oversikt	Relevante ²	Nye ³	
Opioidanalgetika / Hydromorphone for acute and chronic pain	43	11	7	Ingen metaanalyse utført
Opioidanalgetika / Oral morphine for cancer pain	45	45	23	Ingen metaanalyse utført
Adjuvante analgetika / Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain	2	2	1	Ingen metaanalyse utført
Hormoner / Calcitonin for metastatic bone pain	2	2	0	Ingen metaanalyse utført
Bisfosfonater / Bisphosphonates for breast cancer	19	10	8	Ingen metaanalyse utført
Bisfosfonater / Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases	30	30	12	Metaanalyse utført
Bisfosfonater / Bisphosphonates in multiple myeloma	11	8	7	Metaanalyse utført
Ekstern strålebehandling / Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy	11	11	7	Metaanalyse utført
Ekstern strålebehandling / Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases	20	12	6	Ingen metaanalyse utført
Radiofarmaka / Radioisotopes for metastatic bone pain	4	4	2	Metaanalyse utført
Radiofarmaka / Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases	20	8	4	Ingen metaanalyse utført
Totalt antall studier (nye i forhold til AHRQ-rapportene): 74⁴				

¹ Litteratursøk: omfattende – Medline, Embase, Cochrane CCT, CancerLit og andre samt manuelle søk. Ikke-engelsk språklig litteratur, bokkapitler, møteabstrakter samt upubliserte studier inkludert i de fleste oversikter.

² Relevante for vår kunnskapsoppsummering

³ Studier ikke identifisert/inkludert i AHRQ-rapportene

⁴ Eksklusiv overlapp mellom Cochrane-oversikter

Ytterligere 74 RCTer varierende (høy, middels eller lav) kvalitet ble funnet relevante for vår rapport (vedlegg 3B). Fire av studiene er publisert i 2001 og en i 2002. Cochrane-oversiktene supplerer således AHRQ-rapportene med 69 studier. En av de fem studiene er identifisert og inkludert i eget litteratursøk. De øvrige fire studiene oppfyller ikke inklusjonskriteriene for egen litteraturgranskning (ikke-engelskspråklige studier, møteabstrakter).

Egen litteraturgranskning

Totalt 47 studier oppfylte inklusjonskravene for egen litteraturgranskning, hvorav 30 var av høy eller middels kvalitet og inngår i dokumentasjonsgrunnet (tabell 5.1.3).

Tabell 5.1.3 Litteraturgrunnlaget fra egen litteraturgranskning

Behandlingsmetode	Antall studier	Studiedesign:	Antall	Kvalitet:	Antall (ref)
Opioidanalgetika	15	RCT	7	Høy	1 (36)
				Middels	5 (37-41)
				Lav	1 (46)
		Pasientserie ¹	8	Middels	4 (42-45)
				Lav	4 (47-50)
Ikke-opioid analgetika	2	RCT	2	Middels	1 (51)
				Lav	1 (52)
Adjuvante analgetika	4	RCT	4	Middels	2 (53-54)
				Lav	2 (55-56)
Cytostatika	6	RCT	6	Middels	3 (57-59)
				Lav	3 (60-62)
Hormoner	1	RCT	1	Middels	1(63)
Bisfosfonater	8	RCT	8	Høy	1 (64)
				Middels	3 (65-67)
				Lav	4 (68-71)
Intraspinale/epidurale analgetika	1	RCT	1	Middels	1 (72)
Nevrolytiske blokader	1	Pasientserie ²	1	Middels	1 (73)
Ekstern strålebehandling	4	Metaanalyse	1	Høy	1 (74)
		RCT	3	Middels	2 (75-76)
				Lav	1 (77)
Radiofarmaka	5	RCT	5	Høy	1 (78)
				Middels	3 (79-81)
				Lav	1 (82)
Totalt antall studier: 47					

¹Skifte av opioid, skifte av administrasjonsform, og smertelindring hos barn.

²En ny blokadeteknikk

Totalt 47 studier oppfylte inklusjonskravene for egen litteraturgranskning (36-82): en metaanalyse (74), 37 RCTer (36-41,46,51-72,75-82) og 9 pasientserier (42-45,47-50,73). En metaanalyse (74), 24 RCTer (36-41,51,53-54,57-59,63-67,72,78-81) og 5 pasientserier (42-45,73) er av høy og middels kvalitet, mens 13 RCTer (46,52,55-56,60-62,68-71,77,82) og 4 pasientserier er (47-50) av lav kvalitet. Dokumentasjonsgrunnlaget i egen litteraturgranskning består således av 30 studier (36-45,51,53-54,57-59,63-67,72-76,78-81

Samlet litteraturgrunnlag

Tabell 5.1.4 beskriver samlet litteraturgrunnlag fra systematiske oversikter og egen litteraturgranskning.

Tabell 5.1.3 Samlet litteraturgrunnlaget fra systematiske oversikter og egen litteraturgranskning

Behandlingsmetode	Antall studier:		
	Systematiske oversikter ¹	Egen litteraturgranskning	Totalt
Opioidanalgetika	75 RCTer	I alt 15 studier: 7 RCTer, 8 pasientserier	90 studier: 82 RCTer, 9 pasientserier
Ikke-opioid analgetika	41 RCTer	2 RCTer	43 RCTer
Adjuvante analgetika	15 RCTer	4 RCT	19 RCTer
Cytostatika	13 RCTer	6 RCTer	19 RCTer
Hormoner	4 RCTer	1 RCT	5 RCTer
Bisfosfonater	56 RCTer	8 RCTer	64 RCTer
Intraspinal/epidurale analgetika	7 RCTer	1 RCT	8 RCTer
Nevrolytiske blokader	5 RCTer	1 pasientserie	6 studier: 5 RCTer, 1 pasientserie
Ekstern strålebehandling	29 RCTer	I alt 4 studier: 1 metaanalyse, 3 RCTer	33 studier: 1 metaanalyse, 32 RCTer
Radiofarmaka	9 RCTer	5 RCTer	14 RCTer
Totalt antall studier: 300¹			

¹Eksklusiv overlapp mellom Cochrane-oversikter

Under oppsummeres dokumentasjon fra henholdsvis foreliggende systematiske oversikter og enkeltstudier identifisert ved egen litteraturgranskning for de ulike behandlingsgrupper hvorpå den samlede dokumentasjonen syntetiseres. Effektestimater er gitt der dette er mulig.

5.2 Opioidanalgetika

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter, to Cochrane-oversikter og egen litteraturgransking for tidsperioden 2001-2003 består av 82 randomiserte kontrollerte studier og 8 pasientserier.

I litteraturgjennomgangen under vurderes effekten av opioidanalgetika (versus placebo/ingen behandling eller versus annet opioid), samt effekten av opioidanalgetika gitt i ulike administrasjonsformer (peroral versus rektal eller parenteral) og/eller i ulike formuleringer (hurtigvirkende/immediate-release versus langsomtvirkende/slow-release). I tillegg belyses effekten av opioider ved hjelp av pasientserier for dagsaktuelle problemstillinger som skifte av opioid, skifte av administrasjonsform og smertelindring hos barn. Effekt av opioider versus NSAIDs eller opioider i kombinasjon med NSAIDs er oppsummert i under ikke-opioid analgetika (kap. 5.3), mens effekt av opioider administrert intraspinalt og epiduralt er oppsummert under intraspinale og epidurale analgetika (kap. 5.8).

Analgetika (opioider og NSAIDs/paracetamol) er det grunnleggende behandlingsprinsippet for lindring av smerter ved kreft. I de nedenfor omtalte arbeider er opioidanalgetika gitt som eneste smertelindrende behandling. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier er totalt ubehandlet.

5.2.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt 45 randomiserte studier som omhandlet effekten av ulike opioidanalgetika ved kreft smerter (hhv 39 studier i AHRQ 31 og 6 studier i AHRQ 65).

Ved to sammenlikninger ble studier funnet homogene nok for metaanalyse (langsomtvirkende versus hurtigvirkende oral morfin, og oral versus rektal morfin).

Enkelddosestudier

Opioiders lindrende effekt på kreftsmerte og deres dose-effekt forhold ble analysert i en rekke dobbeltblindete, randomiserte, overkryssings-/enkelddosestudier fra 60-70-tallet. AHRQ identifiserte sju slike enkelddosestudier der opioider ble sammenliknet mot ubehandlet gruppe. Morfin var standard i alle studiene. Enkelte av studiene hadde placebokontroll. Selv om disse studiene ikke oppfyller kvalitetskriteriene for denne metodevurderingen, er de viktige fordi de la grunnlaget for senere kliniske flerdosestudier. Enkelddosestudiene viste at morfin gir betydelig bedre smertelindring enn ingen behandling.

Opioid versus placebo

Tre randomiserte studier sammenliknet ulike opioider med placebo (ingen behandling). To av studiene evaluerte effekten av dezocine, butorfanol og kodein. Begge studiene viste signifikant bedre smertelindrende effekt av opioider sammenliknet med placebogruppen. Den tredje studien evaluerte effekten av fentanyl ”lollipop” gitt for gjennombruddssmerter. Bedre smertelindrende effekt ble vist i opioidgruppen sammenliknet med placebogruppen. Alle studiene var relativt små med høy eller middels intern validitet.

Opioid versus annet opioid

14 randomiserte studier sammenliknet et opioid med et annet opioid.

- *Ulike opioider - lik administrasjonsform/varierende formulering*

I 12 randomiserte studier ble begge opioider gitt ved samme administrasjonsform. Åtte av disse studiene omhandlet oral administrasjon, to studier intravenøs administrasjon, en studie subkutan administrasjon og en studie intramuskulær administrasjon. Morfin inngikk i 10 av studiene. Andre sterke opioidanalgetika som ble evaluert var metadon, oksykodon, fentanyl, buprenorfin, alfentanil, diamorfin (heroin, ikke i bruk i Norge), og de svakere opioidene tramadol, dekstropropoksyfen, pentazocin (ingen brukes særlig ved smerte hos kreftpasienter). De fleste studiene var av lav intern validitet. Studienes heterogenitet vanskeliggjorde en syntese av dokumentasjonen. Under refereres randomiserte studier relevante for klinisk praksis.

En randomisert studie rapporterte at morfin førte til mindre behov for tilleggsmedisiner. Morfin ga mer oppkast, mens oksykodon medførte mer obstipasjon. En annen randomisert studie rapporterte sammenliknbar smertelindrende effekt av morfin og

oksykodon. Morfin ga mer kvalme og hallusinasjoner, men var det var ingen forskjell i pasientpreferanse. En randomisert studie fant bedre smertelindring av buprenorfin enn av pentazocin. En randomisert studie fant at dekspropoksyfen ga bedre smertelindring enn lavdose morfin. Ingen av studiene var konklusive, idet man kan sette spørsmålsteget ved dosene som ble sammenlignet, ved små utvalg og ved mangel på standardisering av effektmål.

Tre randomiserte studier undersøkte effekten av langsomtvirkende formuleringer av opioid. En dobbeltblindet randomisert overkryssingsstudie (høy intern validitet) som sammenliknet orale, langsomtvirkende formuleringer av oksykodon versus morfin, rapporterte ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom studiearmene. En randomisert studie (middels intern validitet) som sammenliknet metadon peroralt (i løsning) med langsomtvirkende morfin tablett, fant ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom medikamentene. En dobbeltblindet randomisert overkryssningsstudie (høy intern validitet) sammenlignet subkutan fentanyl med subkutan morfin. Det ble ikke funnet noen forskjell i smertelindrende effekt mellom de to medikamentene.

- *Ulike opioider – ulik administrasjonsform/formulering*

To randomiserte studier sammenliknet fentanyl-plaster med langsomtvirkende morfin tablett. Begge studiene var av lav intern validitet. Ingen av studiene rapporterte signifikant forskjell i smertelindrende effekt. Den ene studien fant at fentanyl-gruppen hadde mindre obstipasjon, tretthet, men mer søvnforstyrrelser, og at pasientene foretrakk plaster framfor tablett. Den andre studien fant ingen forskjell mellom gruppene med hensyn til bivirkningsprofil.

Opioid versus samme opioid

21 randomiserte studier sammenliknet ulike administrasjonsformer, formuleringer og/eller doseringer av et og samme opioid.

- *Samme opioid - ulik administrasjonsform*

Seks randomiserte studier omhandlet ulike administrasjonsformer av hhv morfin (fem studier) og hydromorfon (en studie).

Fire randomiserte studier sammenlignet oral morfin versus rektalt administrert morfin (stikkpiller). En studie fant bedre effekt av hurtigvirkende oral morfin versus rektal administrasjon. Den aktuelle studien var liten og av lav intern validitet. Tre studier fant ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom langsomtvirkende oralt versus rektalt administrert morfin. To av de tre studiene inngikk i en metaanalyse som analyserte endringer i smerteintensitet. Det var ingen forskjell i smerteintensitet (VAS-skala 2.3 mm, 95% CI -4.3 til 8.9). En av de tre studiene rapporterte ingen forskjell i bivirkninger eller behov for tilleggsmedisiner.

En randomisert studie sammenliknet subkutan versus rektalt administrert morfin. Studien rapporterte en liten, men signifikant forskjell i smerteskår i favør av morfin stikkpiller versus subkutan infusjon.

En randomisert studie sammenliknet subkutan versus intravenøst administrert hydromorfon. Studien fant ingen effektforskjell mellom de to administrasjonsformene.

- *Samme opioid – ulik formulering*

12 randomiserte studier omhandlet ulike formuleringer av hhv morfin (10 studier), hydromorfon (en studie) og oksykodon (en studie).

Åtte randomiserte studier (i alt 317 pasienter) sammenliknet langsomtvirkende morfin (tabletter) med hurtigvirkende morfin (i løsning). Til tross for at mange av studiene var dobbelblindet, var de fleste rangert av middels intern validitet grunnet stort frafall. Ingen av studiene rapporterte signifikant forskjell i smertelindring mellom studiearmene. Det ble heller ikke funnet forskjell i smertelindring ved en metanalyse av alle 8 studier. (VAS-skala 1.2 mm, 95% CI -1.6 til 4.0). Det ble påpekt at langsomtvirkende morfin var å foretrekke på grunn av enklere dosering og dermed økt compliance (behandlingen lar seg lettere gjennomføre).

To randomiserte studier sammenliknet to ulike langsomtvirkende formuleringer av morfin tabletter. Studien rapporterte ingen forskjell i smertelindrende effekt eller bivirkninger mellom de to formuleringene.

En randomisert studie sammenliknet to ulike subkutane administreringer av hydromorfon, selvadministrasjon (patient-controlled-analgesia/PCA) versus kontinuerlig infusjon. Begge administrasjonsformene hadde lik smertelindrende effekt og samme bivirkningsprofil.

En dobbeltblindet randomisert studie undersøkte effekt av langsomtvirkende versus hurtigvirkende oksykodon (tabletter). Det ble ikke funnet noen forskjell mellom de to administrasjonsmåtene med hensyn til smertelindrende effekt eller bivirkninger.

- *Samme opioid – ulike doseringsintervaller*

Tre randomiserte studier omhandlet ulike doseringsintervaller av morfin.

To randomiserte studier sammenliknet ulike doseringsintervaller av oralt langsomtvirkende morfin. Ingen av studiene konkluderte med effektforskjell i smertelindring mellom studiearmene.

En studie sammenliknet langsomtvirkende morfin stikkpiller administrert hhv hver 12. eller hver 24. time. Studien rapporterte ingen forskjell i smertelindring mellom studiearmene.

Kombinerte sammenlikninger

En studie sammenliknet morfin og oksykodon gitt oralt og ved intravenøs selvadministrasjon (patient-controlled-analgesia/PCA). Begge administrasjonsformer hadde lik smertelindrende effekt. Morfin ga mer kvalme og hallusinasjon, men det var ingen forskjell i pasientpreferansene.

Titring/oppstartsbehandling

I en placebokontrollert studie som undersøkte direkte overgang fra hurtigvirkende morfin (løsning) til langsomtvirkende formulering uten å gi oppstartdose ved overgangen. Siden morfin ble gitt i både behandlings- og kontrollgruppen, var placebogruppen ikke ubehandlet. Studien konkluderte med at det ikke er nødvendig med en slik startdose. Med andre ord, man kan starte direkte med langsomtvirkende morfin når man går over fra et hurtigvirkende medikament.

Cochrane-oversikter

To Cochrane-oversikter analyserte effekten av hhv hydromorfon og av oral morfin. Oversiktene bidrar med ytterligere 30 randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Hydromorphone for acute and chronic pain (24)

I denne oversikten omfattet 11 av 43 (med totalt 645 pasienter) inkluderte studier smerter hos kreftpasienter. De fleste studiene var små (8-100 pasienter) og heterogene. Halvparten av studiene var av lav kvalitet. Studiene sammenliknet hydromorfon med andre opioider (morfin og oksykodon), og hydromorfon gitt med ulike formuleringer og/eller ulike administrasjonsformer. Smerte og bivirkninger var hovedeffekt mål, mens forbruk av analgetika for gjennombruddssmerter (rescuebruk) samt pasientpreferanser var sekundære effekt mål. Metaanalyse ble ikke gjennomført på grunn av heterogeniteten i studiene og ingen felles konsensus med hensyn til bruk av smerte som effekt mål.

Forfatterne konkluderte med at hydromorfon er et potent analgetikum, men at det ikke er effekt forskjell mht smertelindring mellom hydromorfon og andre sterke opioider. Morfin er fortsatt gullstandard (førstevalg) i behandling av moderate til sterke smerter hos kreftpasienter.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det 7 av 11 relevante arbeider i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. To av disse publikasjonene er bokkapitler, og en referanse henviser til upubliserte data. Alle arbeider er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapporten omfatter.

Oral morphine for cancer pain (25)

Oversikten inkluderte 45 randomiserte studier (i alt 3061 pasienter) som rapporterte smertelindring hos barn og voksne med moderate og alvorlig kreftsmerte ved bruk av ulike formuleringer (løsning, tablett, kapsel, suspensjon) og ulike doser (10-150 mg) av oral morfin. De fleste studier var små med under 100 pasienter. Studiene sammenliknet hurtigvirkende morfin med langsomtvirkende morfin, forskjellige doseringer av morfin, hurtigvirkende morfin med andre opioider og rektal med oral morfin. Pasientrapportert smertelindring, bruk av sterke analgetika for gjennombruddssmerter og bivirkninger var hovedeffekt målene.

Generelt var studiene av god metodologisk kvalitet, men det var ofte uklart om studiene hadde tilstrekkelig statistisk styrke til å kunne detektere klinisk relevante forskjeller. Metaanalyse ble ikke gjennomført på grunn av heterogenitet, blant annet bruk av ulike mål på smerte.

Forfatterne konkluderte at morfin er effektivt som analgetikum ved kreft. Det er ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom hurtigvirkende og langsomtvirkende formuleringer. Det er mulig å titrere til god smertelindring med både hurtigvirkende og langsomtvirkende formuleringer av morfin. Bivirkninger var vanlige, men bare 4% avsluttet behandling på grunn av sterke bivirkninger. Morfin er fortsatt gullstandard (førstevalg) i behandling av moderate til sterke kreftsmarter.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det 23 av 45 studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Langt de fleste referansene er studier publisert i tidsskrifter, bare enkelte er i form av møteabstrakter og bokkapitler. To arbeider er publisert i ettertid av det systematiske litteratursøket som ligger til grunn for AHRQ-rapportene. De to studiene ble ikke fanget opp i søket for egen litteraturgranskning.

5.2.2 Egen litteraturgranskning

Femten studier publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.2.1). Av disse var sju randomiserte studier, mens åtte var pasientserier i undergruppene skifte av opioid/skifte av administrasjonsform og smertelindring hos barn hvor det ikke forelå randomiserte studier.

Tabell 5.2.1 Litteraturgrunnlaget for opioidanalgetika¹

Opioidanalgetika			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
7	RCT	Høy (++)	<i>Klepstad 2003 (36)</i>
		Middels (+)	<i>Coluzzi 2001 (37)</i> <i>Lauretti 2003 (38)</i> <i>Sittl 2003 (39)</i> <i>Stambaugh 2001 (40)</i> <i>Van Seventer 2003 (41)</i>
		Lav (-)	Harris 2003 (46)
<i>Undergruppe: skifte av opioid / administrasjonsform</i>			
6	Pasientserie	Middels (+)	<u>Enting 2002 (42)</u> <u>McNamara 2002 (43)</u> <u>Mercadante 2001 (44)</u> <u>Mystiakidou 2001 (45)</u>
		Lav (-)	Kornick 2001 (47) Moryl 2002 (48)
<i>Undergruppe: smertelindring hos barn</i>			
2	Pasientserie	Lav (-)	Dougherty 2003 (49) Noyes 2001 (50)
Totalt antall studier: 15			

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv, pasientserier er understreket

Vurdering av dokumentasjonen – randomiserte kontrollerte studier

Alle randomiserte studier undersøkte kreftrelatert smerte, men i en studie (39) var 20% av pasientene ikke kreftpasienter. Alle unntatt to studier (41,46) var dobbeltblindet, en var placebokontrollert (39), tre var designet som overkryssingsstudier (37,38,49). Utvalgstørrelse var ikke adekvat beregnet i 4 studier (38-40,46). Bare to brukte CONSORT skjema for å vise pasientflyt (36,37). Alle studiene rapporterte subjektiv smerteintensitet i form av VAS, NRS eller VRS skala. VRS skala ble brukt i to av studiene (39,46).

Opioid versus annet opioid

Tre randomiserte studier sammenlignet et opioid med et annet opioid (37,38,41).

- *Ulike opioider - ulik administrasjonsform*

Oral morfin ble sammenliknet med transdermal fentanyl i en åpen (ikke-blindet) studie av middels kvalitet som evaluerte oppstart og vedlikeholdsbehandling (4 uker) med langsomtvirkende morfin tablett og langsomtvirkende fentanyl plaster (41). Smerte var sekundært endepunkt. Studien inkluderte 131 pasienter hvorav 80 var evaluerbare (29 i gruppen morfin og 51 i gruppen fentanyl plaster). Pasienter behandlet med minst en medikamentdose inngikk i ”intention-to-treat” analyse. Studien rapporterte signifikant

smertelindring i hele gruppen samlet etter 7 dager ($p < 0.0001$) og 28 dager ($p < 0.01$). Begge grupper hadde sammenliknbar smertelindrende effekt etter 28 dager ($p = 0.204$). Det var ingen forskjell i obstipasjon (primært effektmål) mellom gruppene. Flere i morfingruppen gikk ut av studien på grunn av bivirkninger. Studien konkluderte med at morfin og fentanyl har likeverdig smertelindrende effekt når de ble administrert som langsomtvirkende tableter eller langsomtvirkende plaster, men at fentanyl plaster tolereres bedre.

- *Ulike opioider - samme formulering*

En overkryssingsstudie av middels kvalitet sammenliknet langsomtvirkende formuleringer av morfin med langsomtvirkende formuleringer av oksykodon etter en åpen titreringsperiode med hurtigvirkende morfin og medisinerings med hurtigvirkende morfin/oksykodon ved gjennombruddsmerter (38). I alt 22 av 26 pasienter fullførte skifte mellom langsomtvirkende oksykodon og langsomtvirkende morfin (14 dagers periode). Morfin ble gitt for gjennombruddsmerter (rescue medication) i begge studiearmene (dvs. både til de som fikk morfin og de som fikk oksykodon). Smertebehandling med langsomtvirkende oksykodon resulterte i 38% lavere "rescue medication" med (hurtigvirkende) morfin enn bruk av langsomtvirkende morfin ($p < 0.05$), samt mindre brekninger. Studien konkluderte med at kombinasjonen oksykodon-morfin lindrer smerte mer effektivt enn morfin alene.

- *Ulike opioider - ulik formulering*

En dobbeltblindet overkryssingsstudie av middels kvalitet sammenliknet oralt hurtigvirkende morfin med oralt transmukosalt fentanyl (OTFC) hos pasienter med gjennombruddsmerter (37). Smerte var primært endepunkt. Studien inkluderte 134 pasienter hvorav 89 ble analysert ut fra prinsippet "intention-to-treat" (fullført individuell titreringsfase, behandlet med minst et medikament). I alt 75 pasienter var evaluerbare (behandlet med begge medikamenter). Smerteintensitet, smerteintensitetsforskjell og smertelindring var signifikant bedre for OTFC i hele observasjonsperioden (hhv. $p < 0.033$, $p < 0.008$ og $p < 0.009$). Det var ingen sammenheng mellom den faste dosen og den dosen som ga god smertelindring ved gjennombruddsmerter. Studien konkluderte med at oralt transmukosalt fentanyl lindrer smerte mer effektivt enn oralt hurtigvirkende morfin.

Opioid versus samme opioid

Fire randomiserte studier sammenliknet ulike administrasjonsformer, formuleringer og/eller doseringer av et og samme opioid (36,39,40,46).

- *Samme opioid – ulik administrasjonsform*

En åpen (ikke-blindet) randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet intravenøs og peroral morfin for rask kontroll av alvorlig kreftsmerte (46). 62 polikliniske pasienter ble inkludert, 31 i hver gruppe. Tid til tilfredsstillende smertelindring var primært endepunkt. Intravenøs administrasjon resulterte i signifikant bedre smertekontroll i løpet av en time sammenliknet med gruppen som fikk peroral morfin (hhv 27/31 og 8/31, $p < 0.001$). Etter 24 timer var det ingen forskjell. Studien konkluderte med at intravenøs morfin gir raskere smertekontroll enn oral morfin.

- *Samme opioid - ulik formulering*

En studie av høy kvalitet sammenliknet oppstartsbehandling (titrering til stabil smertekontroll) med hurtigvirkende morfin og oppstartsbehandling med langsomtvirkende morfin (36). Hurtigvirkende morfin ble gitt hver fjerde time, langsomtvirkende morfin en gang daglig. 34 av 40 pasienter fullførte og ble observert mht effekt) pasienter ble observert i fem dager for å vurdere effekt. Hovedeffekt mål var tid til adekvat smertelindring. Smertelindring ble oppnådd med hurtigvirkende morfin etter 2.1 dager (95% CI 1.7-2.4) og med langsomtvirkende morfin etter 1.7 dager (95% CI 1.1-2.3). Studien konkluderte med at oppstartbehandling/titrering med hurtigvirkende morfin gir likeverdig smertelindring som med langsomtvirkende morfin, men sistnevnte formulering tolereres bedre og bør foretrekkes.

En dobbeltblindet overkryssingsstudie av middels kvalitet sammenliknet langsomtvirkende oksykodon med hurtigvirkende oksykodon etter behandlingsoppstart/titrering med hurtigvirkende oksykodon (40). 40 pasienter ble inkludert, 30 fullførte både titrering (ni frafall) og overkryssing (et frafall). Effektanalyse er basert på pasientene som fullførte studien. Global smerteintensitet ble signifikant redusert i begge grupper (hhv 2.8 ± 1.9 og 2.7 ± 1.9). Det var ingen forskjell i smertelindring mellom gruppene ($p=0.88$). Bivirkninger var like for begge formuleringene. Studien konkluderte med at langsomtvirkende oksykodon lindrer smerte like godt som hurtigvirkende oksykodon.

- *Samme opioid – ulik dosering*

En dobbeltblindet placebokontrollert studie av middels kvalitet sammenliknet tre ulike doseringer av transdermal buprenorfin (39). Totalt 157 kreftpasienter ble fordelt til fire grupper, en placebogruppe og tre grupper med ulike dosenivåer av buprenorfin gitt som plaster uten titrering. Buprenorfin ble også gitt ved gjennombruddssmerter i alle fire grupper slik at placebogruppen ikke var totalt ubehandlet. Behandling ble observert opptil 15 dager. Antall pasienter som ikke brukte mer enn én sublingual buprenorfin tablett (rescue) per dag var primært endepunkt (respons), mens smertelindring var sekundært endepunkt. Effekt av 154 pasienter ble analysert ut i fra prinsippet ”intension-to-treat”. I alt 113 pasienter fullførte studien. Studien fant statistisk høyere respons i de to laveste doseringsnivåene (hhv 36.6% og 47.5%, $p=0.003$ for begge sammenlikninger), men ikke for høyeste dose (33.3%, $p=0.032$) ved sammenlikning mot placebo (16.2%). Totalt 43.5% av pasientene behandlet med transdermal buprenorfin rapporterte delvis eller fullstendig smertelindring sammenliknet med 32.4% i placebogruppen. Studien konkluderte med at buprenorfin plaster gir effektiv smertelindring hos kreftpasienter.

Vurdering av dokumentasjonen - pasientserier

Skifte av opioid / skifte av administrasjonsform

Seks pasientserier undersøkte skifte av opioid og/eller skifte av administrasjonsform (”switch the opioid/route”) (42-45,47,48). To studier evaluerte effekt av skifte av opioid (44,48), en studie evaluerte effekt av skifte av administrasjonsform (47), mens tre studier evaluerte effekt av både skifte av opioid og av administrasjonsform (42,43,45). Siden alle pasientseriene var åpne og manglet kontrollgruppe, er de tolket forsiktig da fare for ulike typer bias/systematiske feilkilder er stor. Slike studier mangler ofte standardiserte protokoller og vil være preget av både variasjon i behandling og individuell variasjon mellom pasientene.

- *Skifte av opioid*

En pasientserie av middels kvalitet evaluerte effekt av å skifte fra morfin til metadon hos 52 pasienter der morfinbehandlingen var vurdert som inadekvat (44). Morfin ble stoppet og byttet samme dag til metadon etter doseavhengig konverteringsforhold. Reduksjon i smerteintensitet var primært endepunkt. Målet (NRS <4) ble oppnådd i 80% av pasientene etter 3-5 dager. For selekterte pasienter kan skifte fra morfin- til metadonbehandling gi

bedre smertebehandling. Imidlertid stod pasientene på en relativt lav dose morfin før skifte: 17 pasienter brukte mindre enn 90 mg, 30 pasienter 90-300 mg og tre pasienter brukte mer enn 300 mg.

En pasientserie av lav kvalitet undersøkte effekt av å skifte fra metadon (som 2. eller 3. opioid) til annet opioid hos 13 pasienter hvor metadonbehandlingen ikke var effektiv eller pasienten ønsket et annet opioid (48). Bare ett av disse bytteforsøkene ble vurdert som vellykket. Det kan tyde på at pasienter som har gjennomgått flere opioidskifter er vanskelige å tilbakeføre til annet opioid.

- *Skifte av administrasjonsform*

En pasientserie av lav kvalitet belyste effekt av skifte fra intravenøs til transdermal fentanyl (trinn 3) (47). I studien skiftet 15 pasienter som stod på intravenøs fentanylbehandling til fentanylplaster i løpet av 24 timer. Pasientene var stabile med hensyn på smerte og sedasjon i observasjonsperioden. For disse pasientene var skifte fra intravenøs til transdermal fentanyl (fentanyl plaster) etter intravenøs stabilisering av akutt smerteproblem et tilfredsstillende tiltak.

- *Kombinert opioidskifte og skifte av administrasjonsform*

En pasientserie av middels kvalitet analyserte skifte fra oral kodein (trinn 2) til fentanyl plaster (trinn 3) hos 130 pasienter (45). Observasjonstiden var 56 dager. I løpet av 36 timer var målsetting om smertereduksjon ($VAS < 3.5$) nådd, og ble opprettholdt under resten av studien. Studien tyder på at man kan skifte direkte fra peroralt trinn 2 oralt opioid (kodein) til trinn 3 fentanyl plaster.

En pasientserie av middels kvalitet undersøkte skifte fra oral morfin (trinn 3) til fentanyl plaster (trinn 3) hos 19 pasienter med bivirkninger av morfin (43). Observasjonstiden var 14 dager. Pasientrapportert velvære (primært effektmål) bedret seg signifikant etter skifte fra peroral morfin til transdermal fentanyl. Smertenivå (sekundært effektmål) var uforandret gjennom studien. Det ble også rapportert mindre bivirkninger. Studien viste at disse pasientene fikk opprettholdt smertekontroll ved skifte direkte fra trinn 3 morfinbehandling til trinn 3 fentanyl plaster.

En pasientserie av middels kvalitet evaluerte skifte fra oral opioidbehandling til parenteralt behandlingsregime hos 100 pasienter (50 % av hvert kjønn) med sterk smerte eller intolerable bivirkninger (42). Målet var klinisk betydningsfull reduksjon av smerte eller bivirkninger. Pasientenes videre behandlingsforløp ble observert i seks dager. En tredel stod da fremdeles på parenteral behandling, en tredel var gått til oralt eller transdermalt opioid, hos 24 ble opioidet byttet, 8 fikk spinalkatetre og 2 fikk terminal sedasjon. Studien viste at for enkelte pasienter kan skifte av peroral morfin til parenteralt opioid være et alternativ til skifte til intraspinal behandling.

Smertelindring hos barn

To pasientserier undersøkte smertelindring hos barn (49,50).

En pasientserie av lav kvalitet analyserte morfin- og benzodiazepinbruk de siste tre levedager hos 18 barn (hhv 12 med nociseptiv og 6 med nevropatisk smerte) (49). Studien rapporterte en høy og sterkt økende dosering av begge medikamenter hos barn med nevropatisk smerte, mens dosene var beskjedne og stabile hos barn med nociseptiv smerte. Forfatterne vil på den bakgrunn endre strategi til å skifte til metadon på et tidligere tidspunkt ved nevropatisk smerte.

En pasientserie av lav kvalitet rapporterte erfaringer med fentanyl plaster hos 13 barn som enten hadde dårlig ”compliance” med oralt morfin, eller som hadde bivirkninger av behandlingen (50). Pasientene ble observert i opptil 112 dager. Hos 11 av 13 ga fentanyl plasteret god virkning og ble godt tolerert. Det var også høy foreldretilfredshet med fentanyl plasteret.

5.2.3 Nyere studier/pågående forskning

Systematiske oversikter

I 2004 ble en Cochrane-oversikt om bruk av metadon ved kreftsmerte publisert (83). Oversikten er basert på åtte randomiserte studier (fem dobbeltblindet, to overkryssingsstudier) hvor 326 av 356 inkluderte pasienter fullførte. Alle brukte aktiv kontroll (de fleste morfin). Startdose, titreringsregimer, og smerteskalaer var forskjellige og smertedataene ufullstendige, hvilket umuliggjorde metaanalyse. Forfatterne konkluderte med at metadon har samme

virknings- og bivirkningsprofil som morfin. Det var ikke evidens for at metadon er bedre ved nevropatisk smerte.

I 2004 ble en Cochrane-oversikt på skifte av opioid publisert (84). Oversikten identifiserte ingen randomiserte studier, men 23 kasuistikker, 15 retrospektive kartlegginger og 14 prospektive ikke-kontrollerte studier (i alt 52 publikasjoner). Førstelinje opioid var som regel morfin, mens metadon var det mest brukte annenlinje opioid. Alle studier unntatt en, konkluderte med at opioidbytte kan være et tiltak for å bedre smertelindring/reducere bivirkninger. Studiene gir imidlertid ikke grunnlag for generelle konklusjoner.

5.2.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene 45 randomiserte studier.

De fleste studiene i AHRQ-rapportene er små og beheftet med betydelige metodologiske svakheter. Mangel på standardiserte metoder for smertevurdering umuliggjør metaanalyser. AHRQ konkluderer med at opioider har dokumentert effekt sammenliknet med placebo/ingen behandling. Ulike administrasjonsformer gir like effektiv smertelindring. Det er ikke vist noen smertelindrende effektforskjell mellom langsomtvirkende og hurtigvirkende morfin. Parenteral (intravenøs og intramuskulær) administrasjon har fordeler framfor enteral (stikkpiller) eller peroral (tabletter) administrering når smerte skal lindres raskt. Langsomtvirkende morfin tabletter har klare fordeler på grunn av enklere dosering og økt gjennomførbarhet av behandlingen (økt compliance) framfor hurtigvirkende tabletter.

Mye av dokumentasjonen i AHRQ-rapportene på opioidanalgetika er spredt og med kompliserte tabeller og derfor vanskelig tilgjengelig. Vår vurdering av foreliggende data fra AHRQ er at det ikke er dokumentert noen forskjeller i smertelindrende effekt og bivirkningsprofil mellom ulike opioider. Det er solid dokumentasjon på morfins smertelindrende effekt. Morfin er fortsatt førstevalg blant opioider.

Cochrane-oversikter

Det foreligger to Cochrane-oversikter, en omhandler effekten av hydromorfon (11 relevante randomiserte studier hvorav 4 inkludert i AHRQ-rapportene), den andre omhandler effekten

av oral morfin (45 randomiserte studier hvorav 22 inkludert i AHRQ-rapportene). Oversiktene supplerer AHRQ-rapportene med ytterligere 30 randomiserte studier.

”Hydromorphone for acute and chronic pain”

Forfatterne konkluderer på bakgrunn av et begrenset antall tilgjengelige studier, at hydromorfon er et effektivt analgetikum og at det er liten forskjell mellom hydromorfon og morfin med hensyn til smertelindrende virkning, bivirkninger og pasientpreferanse ved kronisk kreftsmerte.

”Oral morphine for cancer pain”

Forfatterne konkluderer med at morfin er et effektivt analgetikum, og bør fortsatt være førstevalg i behandling av moderate til sterke kreftsmarter. Hurtigvirkende og langsomtvirkende formuleringer av oralt morfin er likeverdige med hensyn til smertelindrende effekt. Bivirkninger ved bruk av morfin er vanlige.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet 15 studier, 7 randomiserte studier og 8 pasientserier, som besvarer og belyser effekter av ulike opioidanalgetika.

Tre randomiserte studier endrer/styrker AHRQ-rapportenes konklusjoner:

- En studie av middels kvalitet konkluderer at oralt-transmukosalt fentanyl (OTFC) er mer effektivt enn oralt hurtigvirkende morfin ved gjennombruddsmerter.
- En studie av middels kvalitet indikerer, men ikke dokumenterer, at kombinasjonen oksykodon-morfin er mer effektivt enn morfin alene.
- En studie av høy kvalitet konkluderer at oppstartsbehandling/titrering med langsomtvirkende morfin er like effektivt som med hurtigvirkende morfin, førstnevnte tolereres imidlertid bedre enn sistnevnte.

Resultatene oppsummert fra pasientseriene må tolkes med forsiktighet:

- Pasientseriene på skifte av opioid og skifte av administrasjonsform tyder på at slike skifter er adekvate kliniske manøvre for å bedre smertelindring/reducere bivirkninger, spesielt mht skifte fra annet opioid/opioidformulering til fentanylplaster. En studie påpeker at intravenøs opioidadministrasjon kan være et alternativ til intraspinal smertelindring.

- En pasientserie rapporterer at opioidskifte hos barn med nevropatisk smerte helt på slutten av livet kan være indisert. En pasientserie rapporterer at skifte til fentanylplaster hos barn med dårlig morfineffekt/”compliance” kan være et godt alternativ.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporten, to Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning) ble i alt 82 randomiserte kontrollerte studier og åtte pasientserier funnet. I alle studier gis opioider som eneste behandling, slik at det er den smertelindrende effekten av opioider som grunnleggende behandlingsprinsipp som besvares. Mange av de randomiserte studiene har metodologiske svakheter: de er små, mange har betydelig frafall av pasienter i oppfølgingsperioden, og det er stort sett mangel på homogenitet med hensyn til bruk av effektmål. Disse forholdene har gjort det umulig å utføre metaanalyser. Alle pasientseriene var åpne og manglet kontrollgruppe og derfor var det stor fare for at de var beheftet med ulike typer bias/systematiske feilkilder.

Samlet dokumentasjon viser at opioider (gitt som eneste behandling) har god effekt på moderate til sterke kreft smerter. Smertelindrende effekt av morfin er vist i tidlige studier ved sammenlikning med placebo/ingen behandling. Det er ikke dokumentert forskjeller mellom de forskjellige opioidene, verken med hensyn til smertelindrende effekt eller bivirkningsprofil. Morfins smertelindrende effekt er godt dokumentert, og morfin er fortsatt førstevalg. En nyere studie indikerer at kombinasjonen oksykodon-morfin kan være mer effektivt enn morfin alene.

Det er ikke vist forskjell i smertelindrende effekt mellom forskjellige administrasjonsmåter. Enkelte administrasjonsformer og formuleringer har imidlertid klare fordeler. Eksempelvis foretrekkes intravenøs fremfor peroral administrasjon av morfin når smerte skal lindres raskt, mens langsomtvirkende foretrekkes fremfor hurtigvirkende morfin på grunn av enklere dosering og dermed økt gjennomførbarhet av behandlingen (økt compliance). En nyere studie indikerer at oralt-transmukosalt fentanyl (OTFC) kan være mer effektivt enn hurtigvirkende morfin ved gjennombruddsmerter. En nyere studie viser at det er like effektivt å titrere oppstart med langsomtvirkende som med hurtigvirkende morfin.

Foreliggende dokumentasjon fra pasientserier på skifte av opioid/administrasjonsform tyder på at slike skifter kan gi bedre smertelindring/ redusere bivirkninger, også hos barn.

5.3 Ikke-opioid analgetika

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgransking for perioden 2001-2003 består av 43 randomiserte kontrollerte studier.

Ikke-opioid analgetika omfatter paracetamol og NSAIDs. I litteraturgjennomgangen under omtales paracetamol sammen med NSAIDs dersom ikke annet fremgår av teksten.

Analgetika (NSAIDs/paracetamol og opioider) er det grunnleggende behandlingsprinsippet for lindring av smerter ved kreft. I de nedenfor omtalte arbeider er ikke-opioid analgetika, eventuelt kombinert med opioidanalgetika, gitt som eneste smertelindrende behandling. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier er totalt ubehandlet.

5.3.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt 41 randomiserte studier som omhandlet effekten av ulike ikke-opioid analgetika ved kreft smerter (40 i AHRQ 35 og en studie i AHRQ 61).

Ved en sammenlikning ble studier funnet homogene nok for metaanalyse (NSAID versus NSAID-opioid eller versus opioid).

NSAID versus annet NSAID eller versus placebo

18 randomiserte studier sammenlignet paracetamol eller et NSAIDs med et annet NSAID-medikament eller placebo (ingen behandling). Ikke-opioid analgetika som finnes på det norske markedet, omfatter paracetamol (acetaminophen) NSAIDs som acetylsalisylsyre, diklofenak, diflunisal, ibuprofen, indometacin, ketorolac, ketoprofen, naproksen, og sulindac. Langt de fleste studiene var av middels intern validitet.

Randomiseringsprosedyre ble ikke beskrevet i noen av studiene. I åtte av studiene ble det bare gitt enkeltdose. Alle placebosammenligninger var enkeltdosestudier der NSAIDs ble sammenlignet mot ubehandlet gruppe. Med tre unntak var oppfølgingstiden i 7-14 dager. Det var ingen forskjeller i smertelindring mellom ulike NSAIDs som er aktuelle for dagens praksis. NSAIDs ga i alle studier mer smertelindring enn placebo/ingen behandling. Studiene

rapporterte generelt milde bivirkninger. På grunn av heterogenitet i effektmål, medikament og varighet kunne man ikke gjøre metaanalyser. Vår vurdering er at enkeltdosestudiene og studiene med kort oppfølgingstid ikke er spesielt relevante for klinisk praksis.

- *Paracetamol*

En randomisert overkryssingsstudie sammenliknet effekt av paracetamol med åtte andre NSAIDs hos 65 pasienter med moderat til sterke smerter (Ventafridda 1990, vedlegg 3A). Paracetamol var ikke blant de tre mest effektive medikamentene. Siden paracetamol var lavdosert (500 mg x 3), er vår vurdering at studien har liten klinisk relevans.

NSAID versus NSAID-opioid eller versus opioid

23 randomiserte studier sammenliknet et NSAIDs med et annet NSAIDs kombinert med et opioid eller med opioid alene. Halvparten av studiene bestod en av studiearmene av et sterkt eller svakt opioid alene. Med ”svake” og ”sterke” opioider i rapporten menes opioider som til vanlig benyttes for behandling av moderate smerter (eksempelvis kodein og pentazocin) eller sterke smerter (eksempelvis morfin, metadon, og oksykodon). Alle studiene var relativt små og av kort varighet. De fleste var enkeltdosestudier. Mange omhandlet preparater som enten er trukket fra markedet eller som ikke er markedsført i Norge. I sammenligning mellom NSAIDs og sterke opioider er det gjennomgående brukt faste og til dels lave doser uten titrering av opioider. Vi vurderer de fleste av disse studiene til å ha liten klinisk relevans.

Ingen av studiene viste forskjell i smertelindrende effekt mellom NSAID alene versus NSAID kombinert med et svakt opioid, eller mellom NSAID alene versus svakt eller sterkt opioid alene. Disse funnene ble bekreftet i en metanalyse av tre studier der VAS-skala ble brukt for å dokumentere eventuelle endringer i smerteintensitet (3.8 mm, 95% CI -4.7 til 12.4). Enkelte studier fant opioidsparende effekt, dvs. redusert bruk av/behov for opioider, ved kombinasjonen NSAID-opioid, uten at kombinasjonsbehandlingen viste konsistent reduksjon av bivirkninger. Opioidsparende effekt eller forskjell i bivirkninger kunne ikke vurderes ut fra metaanalysen.

- *Paracetamol*

En randomisert studie sammenliknet enkeltdose paracetamol med enkeltdose opioid (butorfanol) eller kombinasjon av begge (Stambaugh 1982, vedlegg 3A). Kun kombinasjonen ga effektiv smertelindring. Siden paracetamol var gitt som enkeltdose,

oppfyller den ikke kvalitetskriteriene for denne metodevurderingen, men rapporteres her fordi dokumentasjon på smertelindrende effekt av paracetamol er såpass begrenset.

I fire andre randomiserte studier inngikk paracetamol kun som en del av kombinasjonspreparater (Stambaugh 1980, Stambaugh 1988, Carlson 1990, Chary 1994, vedlegg 3A), men disse gir ingen informasjon om paracetamols egener effekt.

5.3.2 Egen litteraturgranskning

To randomiserte studier publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.3.1). Ingen nyere studier analyserte smertelindrende effekt av paracetamol hos kreftpasienter.

Tabell 5.3.1 Litteraturgrunnlaget for ikke-opioid analgetika (NSAIDs)¹

Ikke-opioid analgetika (NSAIDs)			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
2	RCT	Middels (+)	<i>Rodrigues 2003 (51)</i>
		Lav (-)	<i>Mercadante 2002 (52)</i>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Vurdering av dokumentasjonen

NSAID versus annet NSAID

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet effekten av en ukes behandling med peroral ketorolac versus deksketoprofen trometamol (begge NSAIDs, sistnevnte ikke registrert i Norge) hos 115 pasienter med smertefulle skjelettmetastaser (51). Det var ingen forskjell i smertelindring mellom behandlingene (VAS skår 40 versus 32 mm, $p=0.12$). Egenrapportert "pain rating index" gikk imidlertid i favør hos pasientene som fikk deksketoprofen trometamol (9.7 versus 8.5, $p=0.04$). Bivirkningsprofilen var lik i de to gruppene.

NSAID-opioid versus opioid

En randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet kombinasjonen ketorolac-morfin versus morfin monoterapi hos 47 kreftpasienter med langtkommen sykdom og et moderat til alvorlig smerteproblem (52). Pasientene med kombinasjonsbehandlingen var signifikant bedre smertelindret i tredje studieuke, men ikke ved andre observasjonstidspunkt (til og med uke 9).

”Opioid escalation index”, dvs. behov for økning av opioid-dosen, var imidlertid signifikant lavere i pasientgruppen med kombinasjonsbehandling enn i gruppen med morfin monoterapi. Det kan imidlertid se ut som om pasientgruppen med kombinasjonsbehandling levde kortere, uten at dette er kommentert i arbeidet.

5.3.3 Nyere studier/pågående forskning

Systematiske oversikter

I 2004 ble en systematisk oversikt omhandlende effekten av NSAIDs og NSAIDs-opioider ved kreftsmerte publisert (85). Oversikten som er basert på studier til og med 2001, har sammenfallende konklusjonene med AHRQ-rapportene.

I 2005 publiserte de samme forfattere en Cochrane-oversikt over samme tema basert på 42 randomiserte kontrollerte kliniske studier (86). Forfatterne konkluderte at NSAIDs var mer effektive enn placebo ved kreftrelatert smerte, at det ikke er dokumentert at noen NSAIDs er mer effektive eller har færre bivirkninger enn andre, og at flertallet av studiene viste at NSAID kombinert med opioid er bedre enn NSAID alene. Studienes korte oppfølgingstid svekker grunnlaget for å trekke generaliserbare konklusjoner med hensyn til effekt og sikkerhet hos pasienter med kreftrelatert smerte.

Primærlitteratur

I en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert overkryssingsstudie publisert 2004 ble virkning av paracetamol hos pasienter med kreftsmerte på tross av at de stod på opioider undersøkt (87). 30 pasienter gjennomførte studien som hadde 2 x 48 timers varighet. Paracetamol ga bedret smertelindring og økt pasienttilfredshet uten bivirkninger.

5.3.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene 41 randomiserte studier.

Mange av studiene omhandler medikamenter som enten er av historisk interesse eller som ikke er registrert i Norge. Videre analyserer flere studier medikamenter gitt som enkeltdose,

medikamentene er lavdoserte eller studiene har kort oppfølgingstid. Under er bare dokumentasjon som vurderes å være av klinisk relevans oppsummert.

AHRQ-rapportene konkluderer med at NSAIDs reduser smerte hos kreftpasienter (ved sammenlikning mot placebo/ingen behandling). Signifikante forskjeller i smertelindring mellom ulike NSAIDs er ikke dokumentert. Det er ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom NSAIDs og svake opioider eller mellom NSAIDs alene og kombinasjonen NSAIDs/svake opioider. NSAIDs reduserer bruk av/behov for opioider (har opioidsparende effekt), men kombinasjonen NSAID/sterkt opioid gir ikke konsistent reduksjon av bivirkninger.

Rapporten trekker ingen konklusjon mht smertelindrende effekt av paracetamol (basert på seks studier). Vår vurdering er at dokumentasjonen av paracetamols smertelindrende virkning hos kreftpasienter er mangelfull. De identifiserte studiene har enten liten klinisk relevans (lavdosert, enkeltdoser) eller rapporterer ikke paracetamols egeneffekt (kombinasjonspreparater).

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet to randomiserte studier som vurderer effekten av ikke-opioid analgetika.

Det er ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom ulike NSAIDs eller mellom NSAID-opioid versus opioid, men kombinasjonsbehandlingen har opioidreduserende effekt. Studiene endrer således ikke AHRQ-rapportenes konklusjoner.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning) ble i alt 43 randomiserte kontrollerte studier funnet. I alle studier gis NSAIDs/paracetamol enten alene eller kombinert med opioidanalgetika, slik at det er den smertelindrende effekten av analgetika som grunnleggende behandlingsprinsipp som besvares. Studiene er heterogene, både med hensyn til medikamenter og medikamentkombinasjoner, varighet, effektmål og dosevalg. Dette vanskeliggjør vurdering av betydningen av enkeltkomponenter og forhindrer en kvantitativ sammenstilling av dokumentasjonen (metaanalyse). Kort oppfølgingstid reduserer studiens

kliniske relevans, fordi bivirkninger av NSAIDs kan komme mye senere i behandlingsforløpet.

Samlet dokumentasjon viser at NSAIDs (gitt alene) har god effekt på moderate kreftsmarter. Smertelindrende effekt av NSAIDs er vist i tidlige studier ved sammenlikning med placebo/ingen behandling. Det er ikke dokumentert forskjeller i smertelindrende effekt eller bivirkning mellom ulike NSAIDs. NSAID kombinert med svake opioider er ikke bedre enn NSAIDs alene. Tillegg av NSAIDs til et sterkt opioid har opioidsparende effekt, men kombinasjonen gir ingen reduksjon i bivirkninger knyttet til opioidbruk.

Foreliggende dokumentasjon av paracetamols smertelindrende virkning hos kreftpasienter er mangelfull. Ingen av studiene besvarer effekt av paracetamol ved sammenlikning mot placebo/ingen behandling. Foreliggende studier gir ingen informasjon om paracetamols egeneffekt der paracetamol inngår som del av kombinasjonspreparater. En studie fra 2004 rapporterer imidlertid en positiv tilleggseffekt (bedre smertelindring) av paracetamol der paracetamol kombineres med opioider. Paracetamols smertelindrende effekt er imidlertid dokumentert ved andre smertetilstander enn kreft og er på samme nivå som NSAIDs.

5.4 Adjuvante analgetika

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter, en Cochrane-oversikt og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av 19 randomiserte kontrollerte studier.

I litteraturgjennomgangen under omtales antidepressiva, antikonvulsiva, kortikosteroider og NMDA-antagonister som hovedgrupper av adjuvante analgetika. Øvrige medikamenter som har liten eller ingen tradisjon som adjuvante analgetika i Norge omtales i en samlegruppe av andre adjuvante analgetika.

Siden adjuvante analgetika er medikamenter som gis sammen med grunnleggende smertebehandling bestående av opioider og/eller andre analgetika, er det den smertelindrende tilleggseffekten av adjuvante analgetika som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier ikke er totalt ubehandlet.

5.4.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt 14 randomiserte studier som omhandlet effekten av ulike adjuvante analgetika ved kreftsmarter (12 studier i AHRQ 35 og 2 studier i AHRQ 61).

Studiene analyserte smertelindrende effekt av ulike adjuvante analgetika versus placebo (ingen adjuvant analgetikum) eller aktiv kontroll (annet adjuvant analgetikum) i henholdsvis 11 og tre studier. Fire studier omhandlet antidepressiva, antikonvulsiva, kortikosteroider og NMDA-antagonister, mens ti studier sorterte til samlegruppen andre adjuvante analgetika.

Antidepressiva

En liten randomisert studie av middels intern validitet sammenlignet effekt av to ulike antidepressiva på nevropatisk smerte, amitriptylin (trisyklisk antidepressivum) og trazodon (selektiv serotoninreopptakshemmer, ikke registrert i Norge). En signifikant reduksjon i smerteskår i forhold til utgangspunktet ble funnet i begge behandlingsgruppene. Det var

signifikant større frafall i trazodon-gruppen grunnet bivirkninger som kvalme, hodepine og svimmelhet. Amitriptylin forårsaket hyppigere munntørhet og døsighet. Forfatterne konkluderte at det ikke er forskjell i smertelindrende effekt mellom medikamentene, men at medikamentene har ulik bivirkningsprofil.

Antikonvulsiva

En randomisert studie av lav intern validitet sammenliknet fenytoin (krampestillende middel) med buprenorfin (opioidanalgetikum) og med kombinasjonen fenytoin-buprenorfin med tanke på smertelindrende effekt og bivirkninger. Fenytoin viste mild til moderat smertelindrende egenskaper i seg selv. Fenytoin kombinert med buprenorfin lindret smerte signifikant bedre enn buprenorfin alene. Kombinasjonen fenytoin-buprenorfin og buprenorfin alene hadde flere bivirkninger enn fenytoin alene.

Kortikosteroider

En randomisert overkryssingsstudie av middels intern validitet sammenliknet smertelindrende effekt av peroralt metylprednisolon med placebo. Studien fant signifikant bedre effekt av metylprednisolon enn av placebo.

NMDA-antagonister

En randomisert overkryssingsstudie av høy intern validitet men få pasienter undersøkte smertelindrende effekt av ketamin i to ulike doser mot placebo. Smerteintensitet ble signifikant redusert med ketamin i begge doser, men ikke med placebo. Den andre studien som er beskrevet under Nitrater, konkluderer at ketamin er et effektivt adjuvant analgetikum.

Andre adjuvante analgetika

- *Psykostimulanta*

Tre små randomiserte overkryssingsstudier av middels intern validitet undersøkte metylfenidat versus placebo hos kreftpasienter som brukte ulike sterke opioider. I en studie ble smerteintensitet signifikant redusert med metylfenidat, mens to studier ikke fant noen smertelindrende effekt. To studier fant redusert tretthet og at pasientene foretrakk metylfenidat fremfor placebo. En av disse fant også bedret kognitiv funksjon og mindre forvirring, mens den andre registrerte bedret aktivitetsnivå hos pasientene. Den tredje

studien konstaterte redusert opioidindusert tretthet. Samlet dokumentasjon fra de tre studiene er ikke entydig på om metylfenidat har smertelindrende effekt.

I en randomisert studie av lav intern validitet fant forfatterne ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom kokain og placebo.

- *Kalsiumblokkere*

To randomiserte studier av middels intern validitet som undersøkte nimodipin med placebo rapporterte ulike resultater. En studie konkluderte med lik effekt på smerteintensitet og smertelindring for nimodipin og placebo, mens i den andre studien fant forfatterne at morfinforbruket sank signifikant hos pasienter som brukte nimodipin sammenlignet med placebogruppen. Dokumentasjonen er ikke entydig på om nimodipin har smertelindrende eller morfinsparende effekt.

- *Cholecystokinin-antagonister*

I en randomisert overkryssingsstudie av lav intern validitet sammenliknet man proglumid (ikke registrert i Norge) mot placebo og fant ingen forskjell i smertelindring mellom studiearmene, men proglumid reduserte opioiddosen opp til det halve når medikamentet ble administrert sammen med opioidanalgetika.

- *Lokalanestetika*

En randomisert studie med et lavt pasientantall men for øvrig av høy intern validitet sammenliknet infusjon av lidokain versus placebo. Forfatterne konkluderte at verken lidokain eller placebo reduserte smerteintensiteten eller analgetikaforbruket signifikant.

- *Somatostatin-analoger*

En liten randomisert overkryssingsstudie av middels intern validitet rapporterte ingen forskjell mellom oktreotid og placebo for smertelindrende effekt på somatiske eller viscerale (fra indre organer) gjennombruddssmerter.

- *Nitrater*

En åpen parallellstudie av middels intern validitet undersøkte smerteintensitet i fire behandlingsgrupper som sto på behandling med morfin og amitriptylin ved sengetid: transdermalt nitroglycerin, oralt ketamin, dipyrone (ikke-steroid antiinflammatorisk middel,

ikke registrert i Norge) og ytterligere morfin (kontrollgruppe). Målet var å holde VAS < 4 ved hjelp av ekstradoser peroralt morfin. Morfinforbruk varierte mellom de fire gruppene og var signifikant lavere med ketamin og transdermalt nitroglycerin. Forfatterne konkluderer at transdermal nitroglycerin og lavdose ketamin ved sin opioidsparende effekt er effektive adjuvante analgetika.

Cochrane-oversikter

En Cochrane-oversikt omhandlet effekten av ketamin som adjuvans til opioider. Oversikten bidrar med ytterligere en randomisert studie til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (26)

To randomiserte studier av moderat intern validitet fant at ketamin (NMDA-antagonist) ga bedre smertelindrende effekt av morfin ved kreftsmarter (effekttestimat ikke rapportert). Begge studiene er små overkryssingsstudier med til sammen 30 pasienter. På grunn av få antall pasienter ble metaanalyse ikke utført. Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag (for få pasienter) for å konkludere med hensyn til smertelindrende effekt og bivirkninger av ketamin som adjuvans til opioider.

Oversikten beskriver også 32 kasus-rapporter om pasienter med refraktære kreftsmarter, ofte nevropatisk smerte. Ketamin ble administrert på ulike måter, i varierende dose og behandlingstid som adjuvans til opioid og andre legemidler. I alt 28 rapporter beskrev forbedret smertelindring med ketamin.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det en av de to randomiserte studiene i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Studien er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapporten omfatter.

5.4.2 Egen litteraturgranskning

Fire randomiserte studier publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.4.1).

Tabell 5.4.1 Litteraturgrunnlaget for adjuvante analgetika¹

Adjuvante analgetika			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
4	RCT	Middels (+)	<i>Lauretti 2002 (53)</i> <i>Mystakidou 2002 (54)</i>
		Lav (-)	Mercadante 2001 (55) Mercadante 2002 (56)

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Tre av studiene er placebokontrollert (53,55,56), og en har aktiv kontroll (annet adjuvant medikament) (54). En av studiene sorterer til antidepressiva (56), de 3 øvrige til samlegruppen andre adjuvante analgetika (53-55).

Vurdering av dokumentasjonen

Antidepressiva

En randomisert placebokontrollert overkryssingsstudie av lav kvalitet på 16 morfinbehandlede kreftpasienter med nevropatisk smerte undersøkte effekten av amitriptylin (56).

Sammenliknet med placebo hadde amitriptylin ingen signifikant effekt på ulike smerteregistreringer bortsett fra på ”worst pain”, dvs når utgangspunktet var svært sterke smerter ($p=0.035$). Tretthet, forvirring og munntørrehet var signifikant mer intens med amitriptylin enn med placebo. Det var ingen forskjell i opioidforbruk mellom studiearmene. Den betydelige økningen av bivirkninger under behandling med amitriptylin reiser spørsmål til den utbredte bruken av medikamentet hos kreftpasienter.

Andre adjuvante analgetika

- *Somatostatin-analoger*

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet kontinuerlig subkutan infusjon av oktreotid (et antisekretorisk middel med potensial for å lindre symptomer ved tumorer i mage-tarm-kanalen) med butylskopolaminbromid (hyoscine butylbromide) hos 68 pasienter med langtkommen kreft og smerter som følge av inoperabel intestinal obstruksjon (54). Både den konservative og den eksperimentelle (oktreotid) gruppen fikk i tillegg behandling med klorpromazin (antipsykotikum med antiemetisk dvs brekningsdempende effekt) med tillegg av enten morfin eller fentanyl smertepaster. I begge gruppene ble smerte redusert signifikant fra før behandlingsstart til dagen før de

døde ($p < 0.0005$ i oktreotid-gruppen), men det var ingen signifikant forskjell i smerteintensitet mellom gruppene. Pasienter i oktreotid-gruppen trengte lavere gjennomsnittsdoser av opioid. Oktreotid hadde signifikant bedre effekt enn butylskopolaminbromid på andre utfallsmål som kvalme, oppkast, slapphet og anoreksi. Forfatterne konkluderer med at oktreotid i kombinasjon med tradisjonell smertebehandling kan ha god effekt på symptomkontroll ved intestinal obstruksjon hos kreftpasienter med kort forventet levetid.

- *Nitrater*

En randomisert placebokontrollert studie av middels kvalitet undersøkte den smertelindrende effekten av transdermalt nitroglycerin hos 36 kreftpasienter som var titrert med peroralt morfin for å holde VAS < 4 (maksimal dose morfin definert) og amitriptylin som tilleggsbehandling (53). Dersom smerteintensitet ble målt til VAS ≥ 4 , ble nitroglycerin eller placebo lagt til. Etter start av transdermalt testmedikament, hadde pasientene mulighet å justere morfindosen ved behov for å holde VAS < 4 . Resultatet viste at etter 14 dager med oppnådd VAS < 4 , var det daglige morfinforbruket signifikant lavere i nitroglycerin-gruppen enn i kontrollgruppen ($p < 0.002$). Kontrollgruppen oppga mer døsigheit enn nitroglycerin-gruppen. Forfatterne konkluderer med at transdermalt nitroglycerin er et effektivt adjuvant analgetikum ved å ha opioidsparende effekt hos kreftpasienter som behandles med morfin. Studien er en oppfølging av en tidligere undersøkelse av adjuvant effekt av nitroglycerin og ketamin til morfin omtalt under AHRQ-rapport 61.

- *Psykostimulantia*

En randomisert placebokontrollert overkrysningsstudie av lav kvalitet undersøkte 12 kreftpasienter med injeksjon av kaffein som adjuvant til morfin (55). Kaffeingruppen hadde ikke bedre smertelindrende effekt eller mindre bivirkninger enn placebo. Det er ingen dokumentasjon for at kaffein som adjuvant til morfin har smertelindrende effekt.

5.4.3 Nyere studier/pågående forskning

Ingen nyere studier/pågående forskning av betydning ble identifisert.

5.4.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene 14 randomiserte studier.

Ti av de 14 inkluderte studiene omfatter samlegruppen av andre adjuvante analgetika (psykostimulantia, kalsiumblokkere, cholecystokinin-antagonister, lokalanestetika, somatostatin-analoger og nitrater) som har liten eller ingen tradisjon som adjuvante analgetika ved kreftsmarter i Norge. Bare fire av studiene sorterer til hovedgrupper av adjuvante analgetika (en studie i hhv antidrepressiva, antikonvulsiva, kortikosteroider og NMDA-antagonister). Få studier rapporterer positiv smertelindrende effekt av adjuvante analgetika ved sammenlikning mot placebo og annet adjuvant analgetikum. De fleste av studiene var små med middels til lav kvalitet hvilket gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner for hver medikamentgruppe.

Det er vår vurdering at dokumentasjonen av adjuvante analgetikas smertelindrende virkning hos kreftpasienter ikke er entydig. Dette gjelder både ved sammenlikning mot placebokontroll og mot aktiv kontroll (annet adjuvant analgetikum).

Cochrane-oversikt

En Cochrane-oversikt har undersøkt ketamin som adjuvans til morfin (2 randomiserte studier hvorav en er inkludert i AHRQ-rapportene). Oversiktene supplerer AHRQ-rapportene med ytterligere en randomisert studie.

To inkluderte studier rapporterte at ketamin (NMDA-antagonist) forbedret effektiviteten til morfin i behandlingen av kreftsmarter. Grunnet få og små studier (i alt 30 pasienter), som dessuten var klinisk heterogene, er det ikke grunnlag for å konkludere med hensyn til smertelindrende effekt og bivirkninger av ketamin som adjuvant analgetikum til morfin.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet fire randomiserte studier som vurderer effekten av adjuvante analgetika.

De fire studiene fordeler seg på de fire medikamentgruppene antidepressiva, somatostatin-analoger, nitrater og psykostimulantia. To av studiene var av middels kvalitet. Den ene fant ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom oktreotid (somatostatin-analog) og butylskopolaminbromid hos pasienter med inoperabel intestinal obstruksjon, men pasienter som fikk oktreotid hadde signifikant mindre bivirkninger. Den andre studien konkluderte at nitroglycerin (nitrater) er et effektivt adjuvant analgetikum ved at det har opioidsparende effekt hos kreftpasienter som behandles med morfin. Det er imidlertid liten eller ingen tradisjon å bruke disse medikamentgruppene som adjuvante analgetika i Norge.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter, en Cochrane-oversikt og egen litteraturgranskning) ble i alt 19 randomiserte kontrollerte studier funnet. I alle studier inngår adjuvante analgetika i behandlingsregimer sammen med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er tilleggseffekten av medikamentgruppen som analyseres. Studiene analyserer smertelindrende effekt av ulike adjuvante analgetika versus placebokontroll (ingen adjuvant analgetikum) eller aktiv kontroll (annet adjuvant analgetikum) ved forskjellige kreftsykdommer og ulike smertetyper. Studiene fordeler seg på ti ulike medikamentgrupper. Langt de fleste omfatter medikamentgrupper som har liten eller ingen tradisjon som adjuvante analgetika ved kreftmerter i Norge. Generelt var studiene små og av middels til lav kvalitet.

Samlet dokumentasjon er ikke entydig for om adjuvante analgetika gir smertelindrende tilleggsgevinst i forhold til grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre analgetika. Foreliggende dokumentasjon er heller ikke entydig på eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ulike adjuvante analgetika. De fleste studier rapporterer ingen positiv smertelindrende effekt av adjuvante analgetika ved sammenlikning mot placebo eller annet adjuvant analgetikum. For hovedgruppene av adjuvante analgetika (antidepressiva, antikonvulsiva, kortikosteroider og NMDA-antagonister) er det få studier og varierende resultater. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å trekke sikre konklusjoner om smertelindrende effekt innen hver medikamentgruppe. Adjuvante analgetika er imidlertid dokumentert å ha smertelindrende effekt av ved andre smertetilstander enn kreft.

5.5 Cytostatika

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av 19 randomiserte kontrollerte studier.

Siden cytostatika (medikamentell tumorrettet behandling) gis sammen med grunnleggende smertebehandling bestående av opioider og/eller andre analgetika, er det den smertelindrende tilleggseffekten av cytostatika som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider.

5.5.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt 13 randomiserte studier som omhandlet effekten av ulike cytostatika ved kreftsmarter (7 studier i AHRQ 35 og 6 studier i AHRQ 61).

Ingen av studiene sammenliknet cytostatika mot ingen behandling, alle hadde aktiv kontroll (andre cytostatika/cytostatikaregimer og/eller annen behandling). Studiene omfattet pasienter med forskjellige kreftdiagnoser (prostata-, bryst- og endetarmskreft) og en rekke ulike cytostatika: procarbazine, imidazol-carboxamide, cyklofosfamid, doksorubicin, estramustin, metotrexat, mitomycin, fluorouracil, epirubicin, mitoxantron, suramin og paklitaxel (de fleste registrert i Norge). Fire studier analyserte effekten av kombinasjonsbehandling med cytostatika, hvorav tre med kortikosteroider i en eller begge behandlingsarmer. I de fleste studier er forbruk av analgetika enten mangelfullt registrert eller ikke rapportert. Samlet sett er litteraturen heterogen for problemstillingen, og de fleste studiene har middels eller lav intern validitet.

Tre randomiserte studier fant at cytostatika i kombinasjon med kortikosteroid ga bedre smertelindrende effekt enn behandlingsregimer uten cytostatika. To studier (høy og middels kvalitet) undersøkte henholdsvis mitoxantron og suramin i kombinasjon med kortikosteroider versus kortikosteroider alene hos menn med hormonresistent prostatakreft. Begge studier viste statistisk signifikant bedre smertekontroll og reduksjon i analgetikaforbruk ved kombinasjonsbehandling (Small 2000, Osaba 1999, vedlegg 3A). En studie (lav intern validitet) rapporterte signifikant smertereduksjon ved kombinasjonen mitoxantron-prednison

(29% smertereduksjon) sammenliknet med prednison alene (12% smertereduksjon) hos menn med hormonresistent prostatakraft (Tannock 1996, vedlegg 3A).

En randomisert studie som sammenliknet kombinasjonen mitomycin og kirurgisk kastrasjon versus kastrasjon alene hos prostatakraft-pasienter med dårlig prognose, viste lik smertelindring i de to behandlingsarmene, men betydelig forverret livskvalitet i kombinasjonsregimet.

En randomisert studie rapporterte signifikante effektforskjeller mellom ulike cytostatika. Studien (middels kvalitet) fant bedre smertelindring av doksorubicin enn av paklitaxel ved metastatisk brystkreft (Kramer 2000, vedlegg 3A).

En randomisert studie av pasienter med metastatisk brystkreft viste signifikant bedre smertelindring ved en dobling av epirubicin-dosen i kombinasjonsregimet fluorouracil (5-FU), epirubicin og cyclofosamid.

5.5.2 Egen litteraturgranskning

Seks randomiserte studier publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.5.1).

Tabell 5.5.1 Litteraturgrunnlaget for cytostatika¹

Cytostatika			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
6	RCT	Middels (+)	<i>Li 2003 (57)</i> <i>Scutio 2002 (58)</i> <i>Van Andel 2003 (59)</i>
		Lav (-)	<i>Shinchi 2002 (60)</i> <i>Tebbutt 2002 (61)</i> <i>Vansteenkiste 2003 (62)</i>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Ingen av studiene sammenliknet cytostatika mot ingen behandling, alle hadde aktiv kontroll. Cytostatika som inngikk i behandlingsregimer i de inkluderte studiene, omfatter gemcitabin, fluorouracil, cisplatin, mitomycin, epirubicin og vindesin. Hovedmålet for flere av studiene var overlevelse og tumorrespons. Smertelindring var rapportert som et sekundært endepunkt i

tre studier (59-61). I studiene var det brukt ulike effektmål for smerterapportering. Dokumentasjon på forbruk av analgetika var oftest fraværende eller dårlig dokumentert.

Vurdering av dokumentasjonen

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet gemcitabin versus fluorouracil (5-FU) gitt i forbindelse med ekstern strålebehandling (50.4-61.2 Gy) hos 34 pasienter med lokalavansert kreft i bukspyttkjertelen, etterfulgt av gemcitabin for begge gruppene (57). Smerte var primært endepunkt i studien. Smertelindring ble rapportert hos 39% av pasientene i gemcitabin-gruppen versus 6% i 5-FU-gruppen ($p=0.043$). Konklusjonen var at kombinasjonen gemcitabin-ekstern strålebehandling ga signifikant forbedret kontroll av smerter. Studien rapporterte i tillegg økt overlevelse sammenliknet med 5-FU kombinert med ekstern strålebehandling.

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet lav-dose cisplatin kombinert med et bensøkende radiofarmasøytikum (radioaktivt strontium, ^{89}Sr) versus ^{89}Sr alene hos 70 pasienter med hormonresistent prostatakraft og smertefulle skjelettmetastaser (58). Smerte var primært endepunkt i studien. Smertelindring ble oppnådd hos 91% av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling og hos 63% av pasientene som fikk ^{89}Sr alene ($p<0.01$). Median varighet av smertelindring var 120 versus 60 dager i de to gruppene. Det konkluderes at tillegg av cisplatin til ^{89}Sr signifikant forbedrer palliasjon av smerte.

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet ukentlig epirubicin versus epirubicin gitt hver fjerde uke hos 71 pasienter med hormonresistent prostatakraft (59). Smerte var sekundært endepunkt i studien. Signifikant reduksjon av smerte ble rapportert etter 4, 8 og 12 ukers behandling i gruppen med ukentlig epirubicin, mens den andre gruppen (epirubicin hver fjerde uke) rapporterte signifikant mindre smerte åtte uker etter behandlingsstart. Smertelindring resulterte ikke i bedre livskvalitet i noen av gruppene. Det ble ikke funnet forskjell i analgetikaforbruk eller varighet av subjektiv respons mellom de to gruppene. Forfatterne anbefaler ikke epirubicin alene som førstelinjebehandling ved hormonresistent prostatakraft.

En randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet kontinuerlig fluorouracil (5-FU) infusjon alene med kontinuerlig 5-FU infusjon og mitomycin hver 6. uke hos 239 pasienter med inoperabel kreft i magesekk og spiserør (61). Smerte var sekundært endepunkt i studien.

Smertelindring ble rapportert hos 64% av pasientene i 5-FU-gruppen og 68% av pasientene i 5-FU-mitomycin-gruppen ($p=0.66$). Det konkluderes at tillegg av mitomycin til 5-FU ikke forbedrer smertekontroll hos pasientene.

En randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet 5-FU gitt både under og etter ekstern strålebehandling (25-60 Gy) med ”best supportive care”, dvs. ingen cytostatika eller strålebehandling, hos 31 pasienter med lokalavansert kreft i bukspyttkjertelen (60). Smerte var ikke endepunkt i studien, men ble rapportert som en av flere variabler for livskvalitet, som representerte et sekundært endepunkt. Studien viste smertelindring hos 8 av 10 pasienter i kombinasjonsgruppen, med en median varighet på 5,2 måneder. Smertelindring i gruppen ”best supportive care” var ikke rapportert.

En randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet effekten av kombinasjonen cisplatin-vindesin (PV) med gemcitabin (GEM) hos 169 pasienter med symptomgivende ikke-småcellet lungekreft (62). Studiens hovedmål var klinisk respons, et begrep som bl.a. innebefattet symptomskår. Smerte var et av symptomene som ble registrert og rapportert både som variabel alene og i felles effektmål for klinisk respons. Bedring av smerte ble rapportert hos 13 av 26 pasienter (50%) med objektiv respons, hos 19 av 34 pasienter (56%) med stabil sykdom og hos 15 av 57 pasienter (26%) med sykdomsprogresjon. Behandling med PV var beheftet med atskillig mer toksisitet enn GEM.

5.5.3 Nyere studier/pågående forskning

Primærlitteratur

En randomisert studie publisert 2004 sammenliknet effekten av mitoxantron (gitt hver tredje uke), docetaxel (gitt ukentlig) og docetaxel (gitt hver tredje uke), alle i kombinasjon med prednison, hos 1 006 menn med hormonresistent prostatakraft (88). Hovedmål med studien var overlevelse, mens smerte og livskvalitet var sekundære endepunkter. 22%, 31% og 35% av pasientene i de respektive behandlingsarmene oppnådde reduksjon av smerter. Henholdsvis 13%, 22% og 23% rapporterte bedring i livskvalitet. Det konkluderes at docetaxel gitt hver tredje uke kombinert med prednison statistisk forbedrer smertekontroll og livskvalitet samt øker overlevelse sammenliknet med mitoxantron (gitt hver tredje uke) kombinert med prednison.

En randomisert studie publisert i 2004 sammenliknet kombinasjonen docetaxel-estramucin mot mitoxantron-prednison hos pasienter med hormonresistent prostatakreft (162). Studien viste ingen forskjell i smerter mellom de to gruppene, men betydelig mer toksisitet i docetaxel-estramucin armen.

5.5.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene 13 randomiserte studier.

AHRQ-rapportene har benyttet en enkel elektronisk søkestrategi for identifikasjon av studier relevante for palliativ smertebehandling ved kreft. Siden smerte ofte inngår som effektmål i livskvalitetsmålinger eller i andre ”forkledningner”, kan AHRQ-rapportene ha oversett relevante studier.

AHRQ-rapportene konkluderer at ingen av de studerte cytostatika viser smertelindrende fortrinn fremfor et annet. Rapportene trekker ingen konklusjon mht smertelindrende effekt av kombinasjonsbehandling der cytostatika inngår.

Vår vurdering er at samlet dokumentasjon fra begge AHRQ-rapporter ikke viser noen forskjell i smertelindrende effekt mellom ulike cytostatika/cytostatikaregimer.

Kombinasjonen cytostatika-kortikosteroid synes å ha bedre smertelindrende effekt enn kortikosteroid alene ved hormonresistent prostatakreft. Vi kommenterer at ingen av AHRQ-rapportene har rapportert tumorrespons som effektmål på cytostatikabehandlingen.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet seks randomiserte studier som vurderer effekten av cytostatika.

For å fange opp relevante studier har vi utvidet det elektroniske litteratursøket i forhold til AHRQ-rapportene samt at vi har kontaktet eksperter innen fagmiljøet. I tillegg er det gjort egne søk på cytostatika og spesifikke tumorgrupper, bl.a. bryst-, mage/tarm- og bukspyttkjertel-kreft.

Flere studier har metodologiske svakheter ved å ha mangelfull/manglende rapportering av smerteintensitet og/eller analgetikaforbruk. Smertelindring var oftest rapportert som sekundært endepunkt. To studier av middels kvalitet rapporterte bedre smertelindring i favør av kombinasjonsbehandling som inkluderte cytostatika. Den ene studien omhandlet kombinasjonen cisplatin-radiofarmaka hos pasienter med hormonresistent prostatakraft. Den andre studien omhandlet kombinasjonen gemcitabin-ekstern strålebehandling hos pasienter med kreft i bukspyttkjertelen. Data tyder også på at cytostatikaregimer med god tumorrespons gir best smertelindring.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning) ble det funnet 19 randomiserte kontrollerte studier. I alle studier er pasientene også behandlet med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av cytostatika som analyseres. Ingen av studiene var utformet for å besvare smertelindrende effekt av cytostatika versus ingen behandling. Studiene analyserer smertelindrende effekt av ulike cytostatika ved forskjellige kreftdiagnoser, enten gitt alene eller i kombinasjon med andre cytostatika, andre medikamenter og/eller strålebehandling. Alle studiene har aktiv kontroll (annet cytostatikum/cytostatikaregime, annet medikament/annen behandling). Rapporteringen av den smertelindrende effekten av cytostatika, inkludert informasjon om analgetikaforbruk, er mangelfull i mange studier. Den heterogene litteraturen gjør direkte sammenlikninger av cytostatika som medikamentgruppe og av enkeltkomponenter vanskelig.

Bare en studie av akseptabel kvalitet rapporterte signifikant forskjell i smertelindring mellom to ulike cytostatika. Studien fra AHRQ-rapportene rapporterte at doksorubicin lindret skjelettsmerter bedre enn paklitaxel hos pasienter med metastatisk brystkreft. Bare et fåtall studier av akseptabel kvalitet rapporterte signifikante forskjeller i smertelindring mellom behandlingsregimene med og uten cytostatika. To studier i AHRQ-rapportene som omhandlet pasienter med hormonresistent prostatakraft (HRPC), rapporterte bedre smertelindring i kombinasjonsarmen cytostatika-kortikosteroid framfor kortikosteroid alene. To studier inkludert under egen litteraturgranskning rapporterte også resultater i favør av cytostatika kombinert med radiofarmaka eller ekstern strålebehandling hos henholdsvis pasienter med kreft i prostata eller bukspyttkjertelen.

Samlet dokumentasjon gir ikke grunnlag for konklusjon om smertelindrende tilleggseffekt av cytostatika i forhold til grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre analgetika. Ut fra klinisk erfaring synes imidlertid behandlingseffekten av cytostatika mot kreftrelaterte smerter å være effektivt og velbegrunnet. Foreliggende dokumentasjon viser ingen forskjell i smertelindring mellom forskjellige cytostatika eller cytostatikaregimer. Ved bestemte kreftsykdommer har kombinasjonsregimer med cytostatika (der cytostatika er kombinert med kortikosteroider eller strålebehandling) bedre effekt på smerte enn behandlingsregimer uten cytostatika. Data tyder på at cytostatikaregimer med god tumorrespons gir best smertelindring.

5.6 Hormoner

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter, en Cochrane-oversikt og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av fem randomiserte kontrollerte studier.

I litteraturgjennomgangen under omtales både hormoner, hormonanaloger og hormonantagonister (antihormonbehandling).

Siden hormoner (medikamentell tumorrettet behandling) gis sammen med grunnleggende smertebehandling bestående av opioider og/eller andre analgetika, er det den smertelindrende tilleggseffekten av hormoner som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier ikke er totalt ubehandlet.

5.6.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte fire randomiserte studier som omhandler effekten av hormoner ved kreftsmarter (4 studier i AHRQ 35 og ingen studier i AHRQ 61).

Studiene analyserte smertelindrende effekt av ulike hormoner versus placebo (ingen hormon) eller aktiv kontroll (andre hormoner/hormonregimer eller annet medikament).

En randomisert interimanalyse undersøkte effekten av hormonanalogen goserelin (LH-RH analog) alene versus hormonantagonisten flutamid (et antiandrogen) kombinert med goserelin hos pasienter med metastatisk prostatakraft. Tid til sykdomsprogresjon var lik i de to armene. Pasienter i kombinasjonsarmen (goserelin-flutamid) oppnådde raskere smertelindring enn pasientene behandlet med goserelin alene. På grunn av mangelfull smerterapportering og manglende statistisk analyse er studien klassifisert til lav kvalitet.

Tre randomiserte placebokontrollerte studier omhandlet kalsitonin, (peptidhormon produsert av skjoldbruskkjertelen). Alle studiene var små, en av middels og to av lav kvalitet. En studie av middels kvalitet (Blomquist 1988, vedlegg 3A) viste ingen bedring av bensmerter eller i forbruk av analgetika hos brystkreftpasienter. En studie av lav kvalitet (Roth 1986, vedlegg

3A) rapporterte smertelindrende effekt og signifikant redusert analgetikaforbruk hos pasienter med smertefulle skjelettmetastaser fra brystkreft.

Cochrane-oversikter

En Cochrane-oversikt omhandlet effekten av kalsitonin. Oversikten bidrar ikke med ytterligere randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Calcitonin for metastatic bone pain (27)

Oversikten omhandlet effekten av kalsitonin på smerte forårsaket av skjelettmetastaser samt evne til å redusere skjelettrelaterte komplikasjoner. To små dobbeltblindede randomiserte studier av middels kvalitet analyserte smertelindrende effekt av kalsitonin versus placebo (ingen hormon) hos til sammen 90 pasienter med metastatisk brystkreft. Effekt ble målt etter minst fire ukers behandling. Analgetika ble gitt som tilleggsbehandling i både behandlings- og kontrollgruppen slik at placebogruppen ikke var totalt ubehandlet. Den ene studien (Roth 1986) fant ikke-signifikant effekt av kalsitonin i antall pasienter med ”total smertereduksjon (RR 2.50, CI 95% 0.55-11.41). Den andre studien (Blomquist 1988) fant ingen forskjell i analgetikaforbruk i de to armene (RR 1.05, CI 95% 0.90-1.21). På grunn av få antall pasienter ble metaanalyse ikke utført. Forfatterne konkluderte med at foreliggende dokumentasjon er for svak til å anbefale kalsitonin som smertelindrende behandling til pasienter med smertefulle skjelettmetastaser.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Begge studier i Cochrane-oversikten var inkludert i AHRQ-rapporten. Kvalitetsbedømmelse og rapportering av resultater samsvarer ikke helt med AHRQ-rapporten. En studie inkludert i AHRQ-rapporten er ekskludert fra Cochrane-oversikten pga kortere observasjonstid enn fire uker.

5.6.2 Egen litteraturgranskning

En randomisert studie publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.6.1).

Tabell 5.6.1 Litteraturgrunnlaget for hormoner¹

Hormonantagonister			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
1	RCT	Middels (+)	<i>Fosså 2001 (63)</i>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Den aktuelle studien hadde aktiv kontroll og var designet for å sammenlikne effekten av antiandrogen (hormonantagonist) versus effekten av kortikosteroider (63).

Vurdering av dokumentasjonen

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet flutamid (250 mg x 3) versus prednison (5 mg x 4) hos 191 pasienter med hormonresistent prostatakrefte og symptomgivende sykdom (63). Smerte inngikk som element under subjektiv respons, et sekundært endepunkt i studien. Subjektiv respons var definert som reduksjon i smerteskår, reduksjon i analgetikaforbruk eller bedring av funksjonsstatus. Det var sammenliknbar subjektiv respons i de to behandlingsregimene (hhv. 55% og 45%, p=0.21). Data på smerterepons ekstrahert fra data på subjektiv respons indikerer at prednison (kortikosteroid) gir bedre smertelindring enn hormonantagonisten flutamid.

5.6.3 Nyere studier/pågående forskning

Ingen nyere studier/pågående forskning av betydning ble identifisert.

5.6.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapportene

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene fire randomiserte studier.

Rapporten sammenfatter at foreliggende dokumentasjon ikke gir grunnlag til å konkludere om smertelindrende effekt av kombinasjonsbehandling med hormonene goserelin og flutamid versus goserelin alene ved metastatisk prostatakrefte. Studiene av kalsitonin versus placebo ved smertefulle skjelettmetastaser viser ikke entydige resultater.

Vi kommenterer at ingen av AHRQ-rapportene har rapportert tumorrespons som effektmål på hormonbehandlingen.

Cochrane-oversikt

En Cochrane-oversikt har undersøkt effekten av kalsitonin versus placebo på smerte forårsaket av metastaser til skjelett (to randomiserte studier hvorav begge inkludert i AHRQ-rapportene). Oversiktene supplerer ikke AHRQ-rapportene med ytterligere randomiserte studier.

To inkluderte studier rapporterer ingen signifikant smertelindrende effekt ved bruk av kalsitonin ved metastatisk brystkreft. Forfatterne konkluderer med at den begrensede dokumentasjon som foreligger ikke støtter bruk av kalsitonin som smertelindrende behandling til pasienter med smertefulle skjelettmetastaser.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet en randomisert studie som vurderer effekten av hormoner.

Studien (middels kvalitet) indikerer (fra ekstrapolerte data) at flutamid lindrer smerte dårligere enn prednison (kortikosteroid) ved metastatisk prostatakraft.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter, en Cochrane-oversikt og egen litteraturgranskning) ble i alt fem randomiserte kontrollerte studier funnet. I alle studier er pasientene behandlet med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av hormoner som analyseres. Ingen av studiene var utformet for å besvare smertelindrende effekt av hormoner versus ingen behandling. Studiene analyserer smertelindrende effekt av ulike hormoner (hormoner, hormonanaloger og hormonantagonister) ved forskjellige kreftdiagnoser, enten gitt alene eller i kombinasjon med andre hormoner og/eller andre medikamenter. Studiene sammenlikner hormoner mot placebokontroll (ingen hormon) eller aktiv kontroll (annet hormon/hormonregime eller annet medikament). Rapporteringen av den smertelindrende effekten av hormoner, inkludert informasjon om analgetikaforbruk, er mangelfull i mange studier. Få og metodologisk svake studier gjør sammenlikninger av hormoner som medikamentgruppe og av enkeltkomponenter vanskelig.

Samlet dokumentasjon gir ikke grunnlag for konklusjon om smertelindrende tilleggseffekt av hormoner i forhold til grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre

analgetika. Ut i fra klinisk erfaring synes imidlertid behandlingseffekten av hormoner å være effektivt og velbegrunnet. Foreliggende dokumentasjon er ikke entydig på eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ulike hormoner/hormonregimer eller mellom hormonregimer versus andre medikamenter. Ingen studier av akseptabel kvalitet rapporterer signifikante effekter på smertenivå. Dokumentasjon på smertelindrende effekt av goserelin er mangelfull. Dokumentasjon er for svak for konklusjon om smertelindrende effekt av kalsitonin. Dokumentasjon på smertelindrende effekt av flutamin er ikke entydig. Data tyder på at hormonregimer med god tumorrespons gir best smertelindring.

5.7 Bisfosfonater

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter, tre Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av 64 randomiserte kontrollerte studier.

Siden bisfosfonater (medikamentell tumorrettet behandling) gis sammen med grunnleggende smertebehandling bestående av opioider og/eller andre analgetika, er det den smertelindrende tilleggseffekten av bisfosfonater som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier ikke er totalt ubehandlet.

5.7.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt 34 randomiserte studier som omhandler effekten av ulike bisfosfonater ved kreftsmarter (29 studier i AHRQ 35 og 5 studier i AHRQ 61).

Studiene analyserer smertelindrende effekt av ulike bisfosfonat versus ingen bisfosfonat (placebo og åpen kontroll) eller versus annet bisfosfonat (aktiv kontroll). Bisfosfonater evaluert i rapporten omfatter etidronat, pamidronat og klodronat, alle registrert på det norske markedet. I alle studier ble smertelindrende tilleggsbehandling og/eller tumorrettet behandling gitt både i behandlings- og kontrollgruppen. Et fåtalls studier var av høy metodologisk kvalitet. De inkluderte studiene var heterogene for inklusjonskriterier, samtidig medisinsk behandling (bruk av andre medikamenter, cytostatika og strålebehandling), krefttype, dosering/administrasjonsform, preparatvalg og oppfølgingstid. Studiene brukte mange forskjellige smertevurderingsverktøy. I de fleste studier var smerte et sekundært endepunkt, som oftest rapportert på basis av analgetikaforbruk eller "behov" for strålebehandling.

Noen randomiserte studier viste smertelindrende effekt av bisfosfonater, men de fleste viste ingen effekt. Effekten av bisfosfonater var mindre når bisfosfonater ble brukt som kombinasjonsterapi med annen tumorrettet behandling, eksempelvis cytostatika.

Cochrane-oversikter

Tre Cochrane-oversikter rapporterte smertelindrende effekt av bisfosfonater ved henholdsvis brystkreft, skjelettmetastaser og myelomatose. Oversiktene bidrar med ytterligere 22 randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Bisphosphonates for breast cancer (28)

Oversikten analyserte effekten av bisfosfonater på skjelettrelaterte hendelser, livskvalitet og overlevelse ved tidlig og langtkommen brystkreft. Smerte, definert som utvikling og progresjon av bensmerte, var primært effektmål under skjelettrelaterte hendelser. Oversikten inkluderte 19 randomiserte studier (i alt 6 395 pasienter) som sammenliknet ulike bisfosfonater eller et bisfosfonat med placebo eller ingen bisfosfonat. I tre av studiene var behandlingsmålsettingen ikke palliativ, og ytterligere tre studier omfattet pasienter uten klinisk påviste skjelettmetastaser. Av de 13 studiene som undersøkte effekten av bisfosfonater hos pasienter (i alt 4 395 kvinner) med langtkommen brystkreft og klinisk påviste skjelettmetastaser, ble smerte rapportert i ti av studiene. De ti studiene som var relevante for denne metodevurderingen var alle av høy eller middels kvalitet. Studiene sammenliknet effekten av et bisfosfonat med placebokontroll (5 studier), ingen bisfosfonat/åpen kontroll (3 studier), eller annet bisfosfonat/aktiv kontroll (2 studier). Smertelindrende tilleggsbehandling og/eller annen tumorrettet behandling ble gitt både i behandlings- og kontrollgruppen. Studiene analyserte effekten av pamidronat, klodronat, ibandronat, eller zoledronat. Signifikant smertelindring ble rapportert i fem av åtte studier der et bisfosfonat (intravenøs pamidronat, intravenøs ibandronat, oral klodronat, oral pamidronat) ble sammenliknet med placebo eller ingen bisfosfonat. Ingen studier fant forskjeller i smertelindring mellom ulike bisfosfonater. Det var ikke utført metaanalyse med smertelindring som effektmål.

Rapporten konkluderte med at bruk av bisfosfonater sammen med cytostatika eller hormoner reduserer bensmerte hos kvinner med langtkommen kreft med klinisk påvist skjelettmetastaser. Det er evidens for at bisfosfonater reduserer risiko for skjelettrelaterte hendelser (inkludert bensmerte) hos kvinner med langtkommen brystkreft, men behandlingen har ikke effekt på overlevelse. Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater er generelt milde.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det åtte av ti relevante studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. En av disse referansene er møteabstrakt. To

arbeider er publisert i ettertid av det systematiske søket som ligger til grunn for AHRQ-rapportene. Den ene publikasjonen er fanget opp i søket for egen litteraturgranskning (70 Rosen). Den andre er en ikke-engelskspråklig publikasjon. Oversikten har ekskludert en studie som er inkludert under egen litteraturgranskning (65). Oversikten bidrar med ytterligere sju randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (29)

Oversikten inkluderte randomiserte studier av bisfosfonater med ulike effektmål for smerte og forbruk av analgetika. Rapporten omfattet pasienter med spredning/metastaser til skjelettet uavhengig av kreftsykdom (primærtumor). Studier med behandlerrapportert smerte ble ekskludert. Studier med samtidig behandling med cytostatika og strålebehandling ble inkludert dersom slik kombinasjonsterapi ble gitt likt i begge behandlingsarmer. I alt ble 30 studier inkludert (totalt 3 682 pasienter). Av disse var smerte primært endepunkt i fem studier. Etidronat ble studert i tre studier, pamidronat i 12 studier og klodronat i 15 studier. Studiene sammenliknet et bisfosfonat mot placebo eller ingen bisfosfonat/åpen kontroll (25 studier), eller ulike doser/administrasjonsformer (oral versus intravenøs) av et bisfosfonat (fem studier). Ingen av studiene sammenliknet ulike bisfosfonater. Smertelindrende tilleggsbehandling og/eller annen tumorrettet behandling ble gitt både i behandlings- og kontrollgruppen.

Metaanalyse av åtte små randomiserte studier viste smertelindring i løpet av 12 uker hos en større andel pasienter som fikk bisfosfonat (OR 2.37, CI 1.61-3.5, $p=0.0000$). I gjennomsnitt betyr dette at seks pasienter må behandles for å forhindre at en pasient får smerte. Rapporten konkluderte med at det finnes evidens for at bisfosfonater har en moderat smertelindrende effekt ved skjelettmetastaser etter 4-12 ukers behandlingstid. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere om det er forskjeller i effekter mellom ulike bisfosfonater (ingen studier utformet for denne sammenligningen). Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater var generelt milde.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det tolv av 30 studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Alle tolv arbeider er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapportene omfatter. En av studiene er inkludert i Cochrane-oversikten av

bisfosfonater ved brystkreft. Oversikten bidrar med ytterligere 11 randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Bisphosphonates in multiple myeloma (30)

Oversikten har som sekundær målsetting å analysere effekten av bisfosfonater på smerte ved myelomatose. Primære endepunkt omfattet patologiske skjelettfrakturer (brist/brudd i ryggvirvel og andre ben) og bivirkninger, i tillegg til bl.a. dødelighet. Rapporten inkluderte 11 randomiserte studier (i alt 2 183 pasienter) som sammenliknet pamidronat, klodronat, etidronat og ibandronat mot placebo eller ingen behandling/åpen kontroll. Ingen av studiene sammenliknet ulike bisfosfonater. Smertelindrende tilleggsbehandling og/eller annen tumorrettet behandling ble gitt både i behandlings- og kontrollgruppen. De fleste studier var av høy metodologisk kvalitet. Åtte studier (totalt 1 281 pasienter) rapporterte effekt av smerte ved bruk av bisfosfonater: to studier på pamidronat, fire studier på klodronat, en studie på etidronat og en studie på ibandronat.

Metaanalyse basert på antall pasienter som rapporterte smerte i behandlingsgruppen versus kontrollgruppen (ikke behandlet med bisfosfonat) viste signifikant smertelindring hos pasienter behandlet med bisfosfonater (OR 0.59, CI 0.46-0,76, $p=0.00005$). I gjennomsnitt betyr dette at 11 pasienter må behandles med bisfosfonat for å forhindre at en pasient får smerter. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere om det er forskjeller i effekter mellom ulike bisfosfonater (ingen studier utformet for denne sammenligningen). Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater var generelt milde.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det sju av åtte relevante studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Foruten en studie fra 2001 er øvrige arbeider publisert i tidsrommet som AHRQ-rapportene omfatter. Den aktuelle publikasjonen er ikke fanget opp i søket for egen litteraturgranskning. Fire av studiene er inkludert i Cochrane-oversikten av bisfosfonater ved skjelettmetastaser. Oversikten bidrar med ytterligere tre randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

5.7.2 Egen litteraturgranskning

Åtte randomiserte studier publisert i tidsrommet 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.7.1).

Tabell 5.7.1 Litteraturgrunnlaget for bisfosfonater¹

Bisfosfonater			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
8	RCT	Høy (++)	<i>Ernst 2003 (64)</i>
		Middels (+)	<i>Berenson 2001 (65)</i> <i>Saad 2002 (66)</i> <i>Small 2003 (67)</i>
		Lav (-)	<i>Jagdev 2001 (68)</i> <i>Menssen 2002 (69)</i> <i>Rosen 2001 (70)</i> <i>Rosen 2003 (71)</i>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Vurdering av dokumentasjonen

De inkluderte studiene var designet for å analysere effekt av klodronat, pamidronat, ibandronat og zoledronat, enten ved sammenlikning av bisfosfonater mot placebo/ingen bisfosfonat, mot et annet bisfosfonat eller ulike doser av samme bisfosfonat. Bare tre studier rapporterte smerter som primært endepunkt (64,67,68). I fem studier var smerte eller smertereduksjon et av flere sekundære endepunkt (65,66,69-71). En av studiene var en samleanalyse av to randomiserte studier (67).

Bisfosfonat versus placebo

I alt fem randomiserte studier sammenlignet ulike bisfosfonater med placebo (64,66,67,69,71). I alle studier ble smertelindrende tilleggsbehandling og/eller annen tumorrettet behandling gitt i både behandlings- og kontrollgruppen slik at placebogrupperen ikke var totalt ubehandlet.

En placebokontrollert randomisert studie av høy kvalitet undersøkte en mulig smertelindrende tilleggseffekt av klodronat gitt til 227 pasienter med hormonrefraktær prostatakraft som behandles med en standard behandling bestående av mitoksantron og prednisolon (64). 33% og 26% smertereduksjon ble rapportert i henholdsvis klodronat- og placebogrupperen ($p=0.34$). Det var ingen statistisk forskjell i analgetikaforbruk mellom gruppene. Det konkluderes med at klodronat ikke ga signifikant smertelindring eller bedring av livskvalitet.

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet zoledronat 4 mg versus placebo hos 643 menn med prostatakreft (66). Studien hadde opprinnelig en studiearm med zoledronat 8 mg som etter hvert ble redusert til 4 mg pga. renale bivirkninger. Smerte og analgetikaforbruk var sekundære endepunkter. Smerter ble signifikant redusert etter 15 måneder i zoledronat-gruppen (0.58, 0.43 og 0.88 i henholdsvis gruppen zoledronat 4 mg, zoledronat 8 mg og placebo, $p=0.026$ i zoledronat-gruppen 8/4mg), samtidig som analgetikaforbruket var noe mindre (ikke-statistisk signifikant).

En randomisert studie av middels kvalitet kombinerte resultatene fra to placebokontrollerte multisenterstudier med til sammen 378 pasienter for å undersøke den smertelindrende tilleggseffekten av pamidronat (90 mg intravenøst hver tredje uke) hos pasienter med metastatisk prostatakreft (67). På grunn av rekrutteringsproblemer og for å avkorte studietiden slo forfatterne sammen data fra de to samtidig pågående studier, en studie fra USA og en internasjonal studie. Smerte og analgetikaforbruk var primære endepunkter. Observasjonstid var 27 uker. Studien fant ingen forskjell i smertelindring eller analgetikaforbruk mellom pamidronat og placebo etter ni uker eller etter 27 uker. Forfatterne konkluderte med at det ikke var statistisk signifikant forskjell i smertelindring mellom pamidronat-gruppen og placebogruppen.

En randomisert placebokontrollert studie av lav kvalitet undersøkte effekten av ibandronat hos 214 pasienter med myelomatose (69). Smerte og analgetikaforbruk var sekundære endepunkter blant mange andre. Studien rapporterte ingen signifikant forskjell i smertelindring mellom gruppene som fikk ibandronat og gruppen som fikk placebo.

En randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet zoledronat i tre forskjellige doseringer med placebo hos 773 pasienter med enten metastatisk lungekreft eller andre solide tumorer (ekskludert bryst- og prostatakreft) (71). Smerte (pasientrapportert) og analgetikaforbruk (legerapportert) var to av 10 sekundære endepunkter for smerte. Forfatterne rapporterte ingen signifikant forskjell i smertelindring, analgetikaforbruk eller livskvalitet mellom zoledronat og placebo.

Bisfosfonat versus bisfosfonat

I alt tre randomiserte studier sammenlignet ulike bisfosfonater (65,68,70).

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet dose-effekt av pamidronat 90 mg gitt intravenøst på to timer versus zoledronat 0,4/2,0/4,0 mg gitt intravenøst på fem minutter i en studie med 280 pasienter (brystkreft og myelomatose) (65). Smerte var sekundært endepunkt. Det var en ikke-statistisk tendens til smerteforbedring hos pasienter som fikk zoledronat 4 mg (67% versus 51%, 48% og 50% henholdsvis i gruppene pamidronat 90 mg, zoledronat 0,4 mg og zoledronat 2,0 mg). Det konkluderes med at zoledronat 2 mg eller 4 mg er like effektiv som pamidronat 90 mg men at den samlede effekten er liten.

En ublindert randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet klodronat med pamidronat hos 51 pasienter med hovedsakelig bryst- og prostatakraft (68). Smerte var primært endepunkt i studien. Smertereduksjon var hyppigere i pamidronat-gruppen.

En randomisert studie av lav kvalitet sammenliknet zoledronat 4 mg med pamidronat 90 mg hos 1 648 pasienter med myelomatose eller brystkreft (70). Studien hadde opprinnelig en studiearm med zoledronat 8 mg som etter hvert ble redusert til 4 mg på grunn av renale bivirkninger. Smerte og analgetikaforbruk var sekundære endepunkter. Det kunne ikke fastslås noe forskjell mellom de to gruppene.

5.7.3 Nyere studier/pågående forskning

Systematiske oversikter

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) publiserte i 2004 en metodevurdering på smertelindrende effekt av bisfosfonater ved skjelettmetastaser (89). Rapporten som inkluderte 50 randomiserte studier, konkluderte med at bisfosfonater reduserer smerter moderat hos pasienter med skjelettmetastaser etter 12 ukers behandling. Det var ingen evidens som kunne besvare hva som er det mest effektive bisfosfonatet og dets mest effektive dosering. Bisfosfonater har lite bivirkninger, de vanligste er kvalme og oppkast.

Primærlitteratur

I 2004 ble det publisert en multisenter randomisert kontrollert studie som undersøkte ibandronats effekt (oral 50 mg daglig over maksimum 96 uker) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser (90). Studiene fant smertelindrende effekt både ved oral og intravenøs administrasjon.

5.7.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene 34 randomiserte studier.

AHRQ konkluderer med at samlet dokumentasjonen gir holdepunkter for at bisfosfonater reduserer smerte knyttet til skjelettmetastaser, men at graden av smertelindring “maskeres” av annen tumorrettet behandling som i seg selv reduserer smerte og andre symptomer.

AHRQ-rapportene har i sin oppsummering ikke skilt mellom effekt av bisfosfonat versus ingen behandling (placebo eller åpen kontroll) eller mellom bisfosfonat versus annet bisfosfonat (aktiv kontroll).

Cochrane-oversikter

Det foreligger tre Cochrane-oversikter som omhandler effekten av ulike bisfosfonater på henholdsvis brystkreft (10 relevante studier hvorav to i inkludert i AHRQ-rapportene), skjelettmetastaser (30 studier hvorav 18 inkludert i AHRQ-rapportene) og multipel myeloma (åtte relevante studier hvorav en inkludert i AHRQ-rapportene). På grunn av overlapp i studier mellom oversiktene og studier identifisert i eget litteratursøk, bidrar oversiktene med ytterligere 22 randomiserte studier til litteraturgrunnlaget for denne metodevurderingen.

Bisphosphonates for breast cancer

Forfatterne konkluderer med at bruk av bisfosfonater, sammen med cytostatika eller hormoner, reduserer bensmerte hos kvinner med langtkommen brystkreft med klinisk påvist skjelettmetastaser. Signifikant smertelindring ble rapportert i fem studier der et bisfosfonat ble sammenliknet med placebo eller ingen bisfosfonat. Ingen studier fant effektforskjeller i smertelindring mellom ulike bisfosfonater. Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater er generelt milde.

Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases

Forfatterne konkluderer med at det finnes evidens for at bisfosfonater har en moderat analgetisk effekt ved skjelettmetastaser. Metaanalyse av åtte små studier viser signifikant smertelindring innen 12 uker der et bisfosfonat ble sammenliknet med placebo eller ingen

bisfosfonat. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere om det er forskjeller mellom ulike bisfosfonater. Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater er generelt milde.

Bisphosphonates in multiple myeloma

Forfatterne konkluderer at tillegg av bisfosfonater i behandlingen myelomatose reduserer smerter. Metaanalyse av åtte studier viser signifikant smertelindring hos pasienter behandlet med bisfosfonater versus placebo eller ingen bisfosfonat. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere om det er forskjeller i effekter mellom ulike bisfosfonater (ingen studier designet for denne sammenligningen). Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater var generelt milde.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet åtte randomiserte studier som vurderer effekten av ulike bisfosfonater.

De fleste studier har metodologiske svakheter som mangelfull/manglende rapportering av smerteintensitet og analgetikaforbruk. Smertelindring rapporteres ofte som et sekundært effektmål. En av fem studier som sammenliknet et bisfosfonat mot placebo rapporterte smertelindrende effekt ved bruk av bisfosfonat. I den aktuelle studien (middels kvalitet) reduserte zoledronat smerter signifikant etter 15 måneder. En av tre studier som sammenliknet to ulike bisfosfonater rapporterte effektforskjeller mellom medikamentene. I den aktuelle studien (lav kvalitet) lindret pamidronat smerte bedre enn klodronat. Samlet dokumentasjon fra de åtte studiene antyder ingen smertelindrende tilleggseffekt ved bruk av bisfosfonater.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter, tre Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning) ble 64 randomiserte kontrollerte studier funnet. I alle studier inngår bisfosfonat i behandlingsregimer sammen med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er tilleggseffekten av medikamentgruppen som analyseres. Ingen av studiene er således designet for å besvare smertelindrende effekt av bisfosfonater versus ingen behandling. Studiene analyserte smertelindrende effekt av ulike bisfosfonater på pasientgrupper med ulike primære tumorer. Studiene sammenlikner bisfosfonater med placebo, ingen bisfosfonat (åpen kontroll), annet bisfosfonat (aktiv kontroll), eller ulike doser av samme bisfosfonat. De fleste av studiene har metodologiske svakheter. Studiene er oftest ikke primært designet til å undersøke

smarter, det vil si smerte rapporteres som eller inngår i sekundære endepunkter. Det brukes ulike vurderingsverktøy for å måle smerte, og smerteintensitet og analgetikaforbruk er som oftest ikke rapportert godt nok til å fremskaffe effektmål på smertelindring ved bruk av bisfosfonater

Samlet dokumentasjon indikerer at bisfosfonater har en smertelindrende tilleggsgevinst utover grunnleggende smertebehandling med opioider og/eller andre analgetika. Resultatene viser en svak til moderat effekt på smerte knyttet til skjelettmetastaser etter ca. 4-12 uker behandlingstid. Foreliggende dokumentasjon er ikke entydig på om det er forskjeller i smertelindrende effekt mellom ulike bisfosfonater eller hvilken administrasjonsform som er det mest effektive.

5.8 Intraspinale og epidurale analgetika

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av åtte randomiserte kontrollerte studier.

Intraspinale/epidurale analgetika omfatter både opioidanalgetika og adjuvante analgetika. Mens intraspinale/epidurale opioidanalgetika kan gis som eneste smertebehandling, gis intraspinale/epidurale adjuvante analgetika sammen med opioider og/eller andre analgetika (jfr. opioidanalgetika kap.5.2 og adjuvante analgetika (jfr. kap.5.4). For adjuvante analgetika gitt intraspinalt eller epiduralt er det derfor den smertelindrende tilleggseffekten som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier på intraspinale/epidurale adjuvante analgetika ikke er totalt ubehandlet.

5.8.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt sju randomiserte studier (i alt 235 pasienter) som omhandlet effekten av ulike intraspinale og epidurale analgetika ved kreftsmarter (fire studier i AHRQ 35 og tre studier i AHRQ 61).

To studier analyserte intraspinale analgetika, mens fem studier analyserte epidurale analgetika. Studiene sammenliknet smertelindrende effekt av ulike intraspinale og epidurale analgetika versus ingen intraspinalt/epiduralt analgetikum (placebo og åpen kontroll), eller versus annet medikament/medikamentkombinasjon eller annen administrasjonsform (aktiv kontroll).

Intraspinale analgetika

To randomiserte studier analyserte intraspinale opioider og/eller intraspinale adjuvante analgetika. Adjuvante analgetika omfattet lokalanestetika (ropivakain, bupivakain), mens morfin ble gitt som opioid. Begge studiene har aktiv kontroll ved sammenlikning mot annet medikament/annen medikament-kombinasjon. Studiene var små og av akseptabel (høy/middels) kvalitet.

- *Intraspinal ropivakain/bupivakain*

En randomisert dobbeltblindet overkryssingsstudie av høy intern validitet sammenliknet intraspinal ropivakain med intraspinal bupivakain mht effekt og bivirkninger. I alt 21 kreftpasienter ble inkludert, men bare 12 pasienter fullførte studien. Hvert lokalanestetikum ble infundert over sju dager. Det var ingen forskjell med hensyn til smertelindrende effekt eller bivirkninger som urinretensjon, endret hudfølsomhet og muskelkraft mellom de to gruppene. Det er ingen opplysninger om intraspinal medikamentinfusjon sammenliknet med annen administrasjonsform.

- *Intraspinal morfin/bupivakain*

En randomisert studie av middels intern validitet sammenliknet intraspinal infusjon av morfin-bupivakain med intraspinal infusjon av morfin. Ti pasienter i hver gruppe ble undersøkt. Kombinasjonen morfin-bupivakain resulterte i mindre behov for intraspinal morfin i en periode der pasientene var adekvat smertelindret ($p=0.0001$). Det ble ikke rapportert forskjeller i bivirkninger mellom de to gruppene.

Epidurale analgetika

Fem randomiserte studier analyserte epidurale opioider og/eller epidurale adjuvante analgetika. Tre av de inkluderte studiene analyserte epidurale opioider og to analyserte epidurale adjuvante analgetika gitt sammen med morfin. Adjuvante analgetika omfattet klonidin (alfa-2-adrenerg agonist/sympatikushemmer), ketamin (NMDA-antagonist), neostigmin (parasimpatikum) samt midazolam (benzodiazepin), mens morfin og buprenorfin ble gitt som opioider. Sammenlikningsgrunnlaget var epidurale analgetika versus placebo, annet medikament/medikament (administrert epiduralt), annen administrasjonsform (subkutan) og annen administrasjonsmåte (bolusdose). Studiene var alle små og av varierende kvalitet.

- *Epidural morfin*

En randomisert dobbeltblindet overkryssingsstudie studie av høy intern validitet sammenliknet pasientkontrollert administrering av analgetika (patient-controlled analgesia, PCA) av henholdsvis epidural morfin og subkutan morfin hos ti pasienter. Studien fant ingen forskjell med hensyn til smertelindrende effekt eller bivirkninger. Forfatterne konkluderte at både epidural og subkutan administrering av morfin var bedre

enn peroral behandling med morfin, men studien var ikke designet for å sammenlikne med denne administrasjonsformen.

En randomisert studie av lav intern validitet sammenlignet to ulike epidurale administrasjonsformer av morfin. 29 pasienter ble randomisert til kontinuerlig infusjon eller bolusdoser av epidural morfin. Pasientene ble fulgt i 40 dager. Studien rapporterte ingen forskjell mht smertelindring eller bivirkninger mellom administrasjonsformene.

- *Epidural buprenorfin/morfin*

En randomisert studie av lav intern validitet undersøkte en enkeltdose av epidural buprenorfin (0.3 mg) sammenliknet med epidural morfin (3 mg) hos 12 pasienter. Pasientene ble observert i 18 timer. Det var ingen forskjell i smertelindring hos de to gruppene.

- *Epidural klonidin/morfin*

En randomisert studie av høy intern validitet randomiserte 85 pasienter til kontinuerlig epidural infusjon av klonidin eller placebo. Alle pasienter fikk i tillegg epidural morfin. Smertelindring ble oppnådd hyppigere med tillegg av epidural klonidin enn med tillegg av placebo.

- *Epidural ketamin/neostigmin/midazolam/morfin*

En randomisert dobbeltblindet studie av høy intern validitet undersøkte smertelindrende effekt og bivirkninger av fire ulike epiduralblandinger hos 12 pasienter i hver gruppe (totalt 48 pasienter). Pasientene ble fulgt i 25 dager. Alle pasientene fikk daglig behandling med epidural morfin. I tillegg fikk pasientene enten ketamin, neostigmin eller midazolam (tre ulike intervensjonsgrupper) eller morfin (aktiv kontrollgruppe). Ved sterke smerter (VAS \geq 4/10) fikk pasientene ytterligere epidural morfin. Bare ketamin-gruppen fikk lavere VAS-skår enn midazolam-gruppen ($p=0.018$), ellers var det ingen forskjell i smertelindring. Ketamin-gruppen brukte mindre morfin sammenlignet med morfin-gruppen ($p=0.003$). Det er vanskelig å konkludere med hvilken epidural blanding som er optimal på bakgrunn av denne studien.

5.8.2 Egen litteraturgranskning

En randomisert studie publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.8.1).

Tabell 5.8.1 Litteraturgrunnlaget for intraspinale og epidurale analgetika¹

Intraspinal smertelindring			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
1	RCT	Middels (+)	<i>Smith 2002 (72)</i>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Den aktuelle studien var designet for å undersøke effekt og sikkerhet av ulike intraspinale opioider ved bruk av en implanterbar pumpe (72). Effekt og sikkerhet ved bruk av ytterligere en implanterbar pumpe, som gir bolusdoser med intraspinal morfin, rapporteres i en pasientserie av middels kvalitet (91). Siden den implanterbare pumpen ikke senere ble godkjent av Food and Drug Administration (FDA), omtales ikke pasientserien under.

Vurdering av dokumentasjonen

En randomisert multisenterstudie av middels kvalitet sammenliknet infusjon av intraspinale opioider via en implanterbar pumpe (implantable intrathecal drug delivery system, IDDS) med konvensjonell dvs. best mulig medisinsk behandling (comprehensive medical management, CMM) hos kreftpasienter med refraktære smerter (VAS ≥ 5) (72). I alt 202 pasienter ble randomisert til henholdsvis kombinasjonen IDDS-CMM eller til CMM alene. Totalt 73 pasienter i IDDS- og 75 pasienter i CMM-gruppen ble inkludert. 51 pasienter i IDDS-gruppen var evaluerbare. Best mulig medisinsk behandling var strålebehandling, cytostatika, bisfosfonater, tilleggsmedisin med morfin og andre medikamenter ved behov. Intraspinale opioider omfattet morfin (48 pasienter) og hydromorfon (2 pasienter). 15 pasienter fikk i tillegg lokalanestesi, 2 pasienter fikk klonidin og 1 pasient fikk droperidol. Undersøkelsen pågikk over fire uker. Reduksjon i VAS-skår var større i IDDS-gruppen sammenliknet med CMM-gruppen (3.90 versus 3.05, $p=0.055$). Bivirkninger var signifikant lavere i IDDS- sammenliknet med CMM-gruppen ($p=0.004$). Studien fant noe høyere overlevelse i IDDS-gruppen. Forfatterne konkluderte med at tillegg av intraspinale opioider via en implanterbar pumpe hos kreftpasienter med vanskelig håndterbare smerter gir bedre smertelindring og mindre bivirkninger sammenliknet med konvensjonell behandling.

5.8.3 Nyere studier/pågående forskning

Systematiske oversikter

I 2005 ble en Cochrane-oversikt på sammenlikning mellom epidural, intraspinal og intraventrikulær administrasjon av opioider hos pasienter med kreftrelaterte smerter publisert (92). Det ble ikke funnet noen randomiserte studier, men en rekke pasientserier som hver for seg rapporterte god smertelindrende effekt ved alle tre metoder.

5.8.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnet fra AHRQ-rapportene sju randomiserte studier.

AHRQ-rapportene har ikke oppsummert resultatene og konkludert på bakgrunn av dokumentasjon fra de inkluderte studiene med intraspinale og epidurale analgetika (henholdsvis to og fem studier).

En studie (høy kvalitet) fant at epidural morfin-klonidin har bedre smertelindrende effekt enn morfin alene. En studie (høy kvalitet) fant ingen forskjell i effekt på smertenivå av analgetika administrert epiduralt versus subkutan (begge pasientkontrollert administrering av morfin). En studie (høy kvalitet) fant ingen forskjell i smertelindrende effekt av ulike epidurale medikamentblandinger bestående av morfin og ulike adjuvante analgetika.

Dokumentasjon fra to studier besvarer ikke hvilket medikament/medikamentblanding av intraspinale analgetika som har best smertelindrende effekt.

Foreliggende dokumentasjon fra AHRQ-rapportene er ikke entydig om det er effektforskjeller i smertelindring mellom ulike intraspinale/epidurale analgetika eller mellom ulike intraspinale/epidurale medikamentblandinger. Dokumentasjonen gir heller ikke grunnlag til å konkludere om intraspinal/epidural administrasjonsform gir bedre smertelindring enn andre administrasjonsformer. Vår vurdering av den begrensede dokumentasjonen er at behandling med intraspinale og epidurale analgetika kan ha god smertelindrende effekt hos spesielle pasientgrupper.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet en randomisert studie som evaluerer effekten av intraspinale/epidurale analgetika.

Studien (middels kvalitet) fant at tillegg av intraspinale opioider via en implanterbar pumpe gir bedre smertelindring sammenliknet med konvensjonell (best mulig) behandling.

Vår vurdering av den begrensede dokumentasjonen tilsier at intraspinale opioider kan ha god effekt hos kreftpasienter med sterke smerter. Studien gir ingen informasjon om hvorvidt intraspinal administrasjon av medikamentene er bedre gitt via en implantabel pumpe eller via et konvensjonelt spinalkateter.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning) ble åtte randomiserte kontrollerte studier som omhandler intraspinale/epidurale analgetika (opioidanalgetika og adjuvante analgetika) funnet. I alle studier som evaluerer adjuvante analgetika er medikamentet gitt sammen med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av det adjuvante medikamentet som analyseres. I alle studier som evaluerer opioidanalgetika er medikamentet sammenliknet med aktiv kontroll. Ingen av studiene er således designet for å besvare den smertelindrende effekten av intraspinale/epidurale analgetika versus ingen behandling. Mens opioidanalgetika er vist å lindre smerte effektivt sammenliknet med placebo/ingen behandling ved andre administrasjonsformer enn epiduralt og spinalt (kap.5.2), er studier designet for å besvare en slik sammenlikning ikke relevant for adjuvante analgetika (kap.5.4). Studiene vurderer effekten av ulike medikamenter/medikamentblandinger (opioider og/eller adjuvante analgetika) og har ulike kontrollgrupper som placebo, annet medikament innen samme medikamentgruppe eller annen administrasjonsform av medikamentet. Den heterogene litteraturen gjør direkte sammenlikninger innen behandlingsgruppen og av enkeltkomponenter vanskelig.

Samlet dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere om intraspinal eller epidural administrasjonsform gir bedre smertelindring enn andre administrasjonsformer. Foreliggende dokumentasjon på intraspinale/epidurale analgetika (opioider eller adjuvante analgetika) gir ikke grunnlag til å konkludere om det er effektforskjeller i smertelindring mellom ulike

medikamenter/medikamentblandinger eller ulike administrasjonsformer. Det er derfor ikke mulig å si hva som er optimal sammensetting av infusjonsløsningene eller på hvilken måte denne bør administreres, det være seg intraspinal versus epidural administrasjon, kontinuerlig infusjon versus bolusdoser eller katetere versus implanterbar pumper. En samlet vurdering basert på de randomiserte studiene viser at både intraspinal og epidural smertelindring lar seg gjennomføre hos langt de fleste kreftpasienter og at denne behandlingsformen kan ha god smertelindrende effekt hos utvalgte pasienter.

5.9 Nevrolytiske blokader

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning for perioden 2001-2003 består av fem randomiserte kontrollerte studier og en pasientserie som omhandler tre ulike blokadeteknikker.

I arbeidene omtalt nedenfor er opioider og/eller andre analgetika gitt sammen med nevrolytiske blokader, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av nevrolytiske blokader som rapporteres. Av dette følger at kontrollgruppen i inkludert placebokontrollerte studier ikke er totalt ubehandlet.

5.9.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt fem randomiserte studier (i alt 263 pasienter) som evaluerte effekten av nevrolytiske blokader ved kreftsmarter (fem studier i AHRQ 35 og ingen studier i AHRQ 61).

Studiene sammenliknet ulike nevrolytiske blokadeteknikker versus placebo (ingen nevrolyse/saltvann) og aktiv kontroll. Aktiv kontroll omfattet annen blokadeteknikk (nåleplassering), annet nevrolytisk medikament, eller annen behandling (konvensjonell medikamentell behandling). Alle studiene omhandlet kreft i bukspyttkjertelen. Fire omfatter perkutane plexus coeliacus blokader, og en omfatter coeliacus blokade ved hjelp av intraoperative splanchnicus nevrolyse. Bare studien av intraoperative splanchnicus nevrolyse var blindet og av høy intern validitet, øvrige studier var alle rangert til lav kvalitet.

Perkutan plexus coeliacus blokade

En ublindert randomisert studie av lav intern validitet sammenliknet effekt og morbiditet ved tre ulike blokade-teknikker (perkutane plexus coeliacus blokader med nåleplassering transaortalt, retrocruralt eller via nervii splanchnicus) hos 61 pasienter (20 pasienter i hver gruppe) med smerter på grunn av kreft i bukspyttkjertelen. Det ble brukt absolutt alkohol i forskjellige doser (15-20 ml i gruppe 1 og gruppe 2, 6-8 ml i gruppe 3) etter injeksjon av lokalanestesi. Smertene ble opphevet hos 70-80% av pasientene (dvs for hele gruppen samlet)

umiddelbart etter blokaden og hos 60-75% frem til døden inntrådte. Det var ingen forskjell mellom de tre teknikkene med hensyn til smertelindring og overlevelse. Det var noe høyere forekomst av forbigående bivirkninger som hypotensjon og diaré ved en av teknikkene. Morbiditeten var lav.

En ublindert randomisert studie av lav intern validitet sammenlignet smertelindring etter plexus coeliacus blokade med konvensjonell peroral medikamentell behandling bestående av NSAIDs og opioider hos 20 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen. Det ble injisert 25 ml 75% alkohol bilateralt. Opioider ble kontinuert i begge grupper for å opprettholde lavt smertenivå (VAS \leq 4/10). Det ble ikke funnet forskjell i smerteintensitet mellom gruppene, men opioid-forbruket i gruppen som fikk blokade var signifikant lavere. Objektive kriterier for å vurdere bivirkninger til blokaden ble ikke rapportert.

En ublindert randomisert studie av lav intern validitet sammenliknet effekten av plexus coeliacus blokade med konvensjonell behandling bestående av peroral NSAIDs og morfin hos 21 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen. Det ble gitt 20 ml 80% alkohol bilateralt etter injeksjon av lokalanestesi (8 ml xylocain) med røntgenkontrastmiddel. Gruppen som fikk nevrolytisk blokade hadde signifikant lavere VAS-skår og morfin-forbruk de første 4-7 ukene. Det ble ikke funnet forskjeller i bivirkninger mellom de to behandlingene.

En ublindert randomisert studie av lav intern validitet analyserte effekten av plexus coeliacus blokade med injeksjon av 14 ml absolutt alkohol versus injeksjon av 12-16 ml 2% mepivakain hos 24 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen. Smerteskår var signifikant lavere hos pasientene (dvs for hele gruppen samlet) som fikk nevrolyse etter 24 og 48 timer, men ikke senere. Forbruket av NSAIDs var lavere i resten av levetiden og forbruket av opioider var lavere i halve levetiden hos gruppen som fikk nevrolyse.

Intraoperativ splanchnicus nevrolyse

En dobbeltblindert randomisert studie av høy intern validitet sammenlignet nevrolyse av splanchnicus nervene (20 ml 50% alkohol) med placebo (saltvann) hos 139 pasienter med mistenkt kreft i bukspyttkjertelen (Lillemoe 1993, vedlegg 3A). Gjennomsnittlig smerteskår var signifikant lavere i gruppen som fikk nevrolyse ved to måneder, fire måneder, ved seks måneder og rett før døden inntrådte ($p < 0.05$). Smertelindrende tilleggsbehandling med opioider ble gitt både i behandlings- og kontrollgruppen. Behovet for opioider ble redusert

hos 70% av dem som fikk alkohol nevrolyse, men hos ingen som fikk saltvann ($p < 0.001$). Overlevelsen var lengre hos de pasientene som fikk nevrolyse sammenliknet med saltvann i en subgruppe av pasienter med smerter før intervensjonen ($p < 0.0001$).

5.9.2 Egen litteraturgranskning

Ingen randomiserte studier publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene. Det er publisert fire pasientserier i den aktuelle tidsperioden, to av middels (73,93) og to av lav kvalitet (94,95). Bare en pasientserie som omhandler en annen type blokadeteknikk enn omtalt i AHRQ-rapportene, er inkludert som litteraturgrunnlag (Tabell 5.9.1).

Tabell 5.9.1 Litteraturgrunnlaget for nevrolytiske blokader¹

Nevrolytiske blokader			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
1	Pasientserie	Middels (+)	<u>Erdine 2003 (73)</u>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for pasientserie er undestreket

Vurdering av dokumentasjonen - pasientserier

- *Plexus hypogastricus blokade*

En pasientserie av middels kvalitet undersøkte en ny blokadeteknikk av hypogastrisk blokade hos 20 pasienter med bekkenmerter ved ulike former for kreft (73). Smertene før blokaden ble behandlet med kodein. 12 pasienter (60%) ble signifikant smertelindret umiddelbart etter blokaden ($p < 0.05$). Smerteopplevelsen ble signifikant redusert 24 timer og en måned etter blokaden ($p < 0.05$). 15 pasienter (75%) uttrykte tilfredshet en måned etter behandlingen. Medikamentforbruket av kodein ble redusert.

5.9.3 Nyere studier/pågående forskning

Primærlitteratur

En dobbeltblindet randomisert studie publisert 2004 undersøkte 100 pasienter som enten fikk plexus coelicus blokade eller konvensjonell analgetisk behandling (96). Pasientene ble fulgt i et år eller til de døde. Pasientgruppen som fikk nevrolytisk blokade, hadde mindre smerter, men forbruket av analgetika var ikke forskjellig mellom de to gruppene. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse etter et år mellom de to gruppene.

En randomisert studie publisert 2004 undersøkte to nevrolytiske blokadeteknikker (coeliacus blokkade sammenliknet med splanchnicus nevrolyse) hos 39 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen (97). Gruppen som fikk splanchnicus nevrolyse fikk bedre smertelindring og brukte mindre analgetika enn gruppen som fikk tradisjonell coeliacus blokkade.

5.9.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene består av fem randomiserte studier.

I alle randomiserte studier oppnår en stor andel av pasientene med kreft i bukspyttkjertelen effektiv smertelindring (reduksjon av smerteskår og/eller reduksjon i forbruk av analgetika) etter nevrolytisk blokkade (plexus coelicaus blokkade, inkludert splanchnicus nevrolyse).

En randomisert studie (høy kvalitet) rapporterer signifikant smertelindrende effekt samt opioidsparende effekt ved alkoholnevrolyse av splanchnicus nervene sammenliknet med placebo (saltvann).

To randomiserte studier (lav kvalitet) rapporterer varierende resultater for sammenlikningen plexus coeliacus blokkade versus konvensjonell medikamentell behandling (opioider/(NSAIDs)). En randomisert studie (lav kvalitet) rapporterer ingen forskjell i smerteintensitet mellom ulike plexus coeliacus blokadeteknikker (ulik nåleplassering). En randomisert studie (lav kvalitet) rapporterer ingen forskjeller i smerteintensitet mellom ulike medikamenter (volum og konsentrasjon) benyttet ved plexus coeliacus blokkade.

AHRQ konkluderer med at nevrolytiske blokkader har lindrende effekt på smerter ved kreft i bukspyttkjertelen eller i nærliggende områder.

Vår vurdering av den begrensede dokumentasjonen (få metodisk gode studier) er at behandling med nevrolytiske blokkader kan ha god smertelindrende effekt hos pasienter med smerter ved kreft i bukspyttkjertelen.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet en pasientserie på som belyser effekten av en ny blokadeteknikk.

Vår vurdering av pasientserien (middels kvalitet) er at den er av begrenset verdi som dokumentasjon for effekt av hypogastrisk blokada ved bekkensmerter som følge av ulike krefttyper.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter og egen litteraturgranskning) ble fem randomiserte kontrollerte studier og en pasientserie inkludert. I alle studier behandles pasienter samtidig med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av den nevrolytiske blokaden som analyseres. Ingen av studiene er således designet for å besvare smertelindrende effekt av nevrolytiske blokader versus ingen behandling. Studiene analyserer smertelindrende effekt av ulike blokadeteknikker, ulike volumer og konsentrasjoner av det nevrolytiske medikament, og har ulike kontrollgrupper. Alle studiene omhandler pasienter med smerter på grunn av kreft i bukspyttkjertelen.

Behandling med nevrolytiske blokader (plexus coelicaus blokada inkludert splanchnicus nevrolyse, plexus hypogastricus blokada) kan ha god smertelindrende effekt hos pasienter med kreft i eller i nærliggende områder av bukspyttkjertelen. Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag til å konkludere om plexus coelicaus blokada gir bedre smertelindring enn konvensjonell smertebehandling med opioider og NSAIDs. Foreliggende dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere om det er effektforskjeller i smertelindring mellom ulike blokadeteknikker av plexus coelicaus blokada (ulik nåleplassering) eller mellom ulike medikamenter (volum og konsentrasjon) benyttet ved plexus coeliacus blokada. Smertelindrende effekt av hypogastrisk blokada ved bekkensmerter som følge av ulike krefttyper er bare belyst i en pasientserie og således også svakt dokumentert.

5.10 Ekstern strålebehandling

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter, to Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av 32 randomiserte kontrollerte studier og en metaanalyse.

Siden ekstern strålebehandling (tumorrettet behandling) gis sammen med grunnleggende smertebehandling bestående av opioider og/eller andre analgetika, er det den smertelindrende tilleggseffekten av ekstern strålebehandling som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider.

5.10.1 Systematisk oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte i alt 17 randomiserte studier (i alt 5881 pasienter) som omhandlet effekten av ekstern strålebehandling (14 studier i AHRQ 35 og tre studier i AHRQ 61).

Ingen av studiene sammenliknet ekstern strålebehandling mot placebo eller ingen behandling, alle har aktiv kontroll. Studiene var designet for å sammenlikne ekstern strålebehandling versus radiofarmaka eller versus medikamenter, og for å sammenligne forskjellige strålebehandlingsregimer og varierende totaldose. I alt 15 studier evaluerte effekt av en enkelt dose (ikke-fraksjonert strålebehandling) versus flere mindre doser (fraksjonert strålebehandling), en studie evaluerte strålebehandling med og uten strontium-89, og en studie evaluerte strålebehandling med og uten metylprednisolon. Den vanligste dosen ved ikke-fraksjonert behandling var 8 Gy (gitt som en behandling), mens de vanligste doseregimene ved fraksjonert behandling var 30-20 Gy/5-10 fraksjoner, 20 Gy/4-5 fraksjoner og 8-4 Gy/1-6 fraksjoner. 13 studier omhandlet pasienter med skjelettmetastaser, tre studier omhandlet pasienter med primær lungekreft hvor behandlingen var rettet mot smertefull primærtumor, og en siste studie omhandler en generell gruppe pasienter med inoperabel lokalisert kreftsykdom. Ingen av studiene var blindet. De fleste studier var store og av middels og lav kvalitet. Bare én studie, en dobbeltblindet studie med fullgod randomiseringsprosedyre, kvalifiserte til høy kvalitetsklasse. Informasjon om analgetikaforbruk var ikke rapportert.

AHRQ konkluderte med at ekstern strålebehandling effektivt lindrer smerte ved kreft.

Ingen av studiene fant forskjell i smertelindring mellom enkeltdose (ikke-fraksjonert) versus fraksjonert behandling i observasjonsperioden. Det var ikke mulig å utføre metaanalyse på grunn av heterogeniteten i dosering, stor variasjon i anatomisk lokalisasjon som ble bestrålt, og mangel på konsistens i hovedendepunkt. AHRQ konkluderte med at kortere strålebehandling, også gitt som enkeltdose (ikke-fraksjonert behandling), synes å ha sammenlignbar effekt som flere strålebehandlinger (fraksjonert behandling). Minste totale strålingsdose som effektivt lindrer smerte er ikke avklart. I en av studiene (The bone pain trial working party) (Anon., vedlegg 3A) var rebestråling dobbelt så hyppig for pasienter behandlet med enkeltdose sammenliknet med fraksjoneringsarmen. Rebehandlingen ga imidlertid ikke utslag i forskjell mellom gruppene med hensyn til smertelindring over tid. Hyppigere rebestråling i enkeltdosearmen ble forklart med mer liberal rebehandling av de som har fått en enkeltdose. Smerteskår var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsarmene ekstern strålebehandling versus radiofarmaka (strontium-89) eller versus medikamenter (kortikosterioider).

Cochrane-oversikter

To Cochrane-oversikter rapporterte smertelindrende effekt av ekstern strålebehandling med til dels overlappende litteratur. Oversiktene bidrar med ytterligere 12 randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multiple fractions radiotherapy (31)

Oversikten inkluderte randomiserte studier som evaluerte enkeltbehandling (ikke-fraksjonert) versus fraksjonert behandling hos pasienter med skjelettmetastaser uavhengig av primærtumor. Smertelindring (god og fullstendig) var et av flere primære endepunkt. Bare studier som rapporterte smerte som utfallsmål ble inkludert. Totalt 11 studier (i alt 3 435 pasienter), langt de fleste av middels kvalitet, ble funnet relevante. Ingen av studiene var blindet. Dosen i enkeltbehandlingsstudiene varierte fra 8-10 Gy. I de multifraksjonerte armene varierte dosen fra 5 Gy x 3 til 3 Gy x 10, de vanligste doseringsregimene var 4 Gy x 5 og 3 Gy x 10. Informasjon om analgetikaforbruk rapporteres ikke.

Metaanalyse viste ingen forskjell i smertelindrende effekt mellom de to strålebehandlingsregimene. I enkeltbehandlingsarmen oppnådde 60% god smertelindring sammenliknet med 59% i fraksjoneringsarmen, mens 34% i enkeltbehandlingsarmen

opnådde fullstendig smertelindring sammenliknet med 32% i fraksjoneringsarmen. Pasienter behandlet med enkeltdose hadde signifikant høyere hyppighet av rebestråling, 21.5% versus 7.4% i fraksjoneringsarmen ($p < 0.00001$). Det var også signifikant flere som fikk patologiske frakturer i enkeltbehandlingsarmen, 3% versus 1.6% i fraksjoneringsarmen ($p = 0.03$). Det var ingen forskjell i forekomst av medullakompresjon i de to armene ($p = 0.3$). Kvalme og oppkast var de vanligst rapporterte bivirkningene.

Forfatterne konkluderte med at ekstern strålebehandling er effektiv for å lindre smerte ved metastaser til skjelett. Opptil 2/3 av pasienter oppnår god og omtrent 1/3 oppnår fullstendig smertelindring med ekstern strålebehandling. Enkeltdose gir sammenliknbar smertelindring som multiple fraksjoner, men pasienter som mottar enkeltbehandlinger har hyppigere rebehandling og oftere patologiske frakturer. Hyppigere rebestråling ved enkeltdose har trolig andre forklaringer enn at smertelindringen reduseres over tid. Selv om hyppigheten av patologiske frakturer ved enkeltdose bare er svakt økt i forhold til fraksjonert behandling, må bivirkningen tas alvorlig.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det sju av 11 referanser i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Tre av disse referansene er ikke-engelskspråklige publikasjoner, og en referanse er møteabstrakt. Alle sju referanser er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapportene omfatter.

Radiotherapy for the palliation for painful bone metastases (32)

Oversikten omhandlet både ekstern strålebehandling og radiofarmaka der behandlingsmetoden evalueres i randomiserte studier med ulike kontrollgrupper. Totalt 12 studier analyserte effekten av ekstern strålebehandling med smerte som endepunkt. Rapporten omfattet pasienter med skjelettmetastaser uavhengig av kreftsykdom (primærtumor). Studiene har varierende studiestørrelse (27-759 pasienter). Oversikten rapporterer effekt av i alt 43 ulike fraksjoneringsregimer for ekstern strålebehandling: en studie sammenlikner ulike enkeltfraksjoner, seks studier sammenlikner ulike multiple fraksjoner, og fem studier sammenlikner enkeltfraksjon med multiple fraksjoner. Ingen av studiene var blindet. Som følge av åpen design og mangelfull informasjon av pasientpopulasjonen rapporteres intern validitet for alle studiene som lav. Studiene var svært heterogene med hensyn på regime,

dosering og kontrollgruppe, og metaanalyse på smertelindring var ikke mulig. Informasjon om analgetikaforbruk rapporteres ikke.

Forfatterne konkluderte med at ekstern strålebehandling effektivt reduserer smerte fra skjelettmetastaser. For hele gruppen samlet ble fullstendig smertelindring oppnådd etter én måned hos 25% av pasientene, mens minst 50% (god) smertelindring ble oppnådd i løpet av behandlingsperioden hos 41% av pasientene. Det syntes ikke å være noen forskjell i smertelindrende effekt mellom fraksjonert og ikke-fraksjonerte behandlingsregimer (hhv 49% versus 48% oppnådde minst 50% smertelindring). Bivirkninger var mangelfullt rapportert i studiene, men foreliggende data tydet ikke på noen forskjell i bivirkninger og andre komplikasjoner.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det seks av 12 studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Av disse inngår en studie i Cochrane-oversikten på fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling. To referanser er ikke-engelskspråklige publikasjoner. Alle studier er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapportene omfatter. Fem av de 12 studiene er inkludert i en oppdatert Cochrane-oversikt omhandlende fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling, men med smalere inklusjonskriterier. Oversikten bidrar med ytterligere fem randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

5.10.2 Egen litteraturgranskning

En metaanalyse og tre randomiserte studier publisert i tidsperioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.10.1).

Tabell 5.10.1 Litteraturgrunnlaget for ekstern strålebehandling¹

Ekstern strålebehandling			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
1	Metaanalyse	Høy ++	<i>Wu 2003 (74)</i>
3	RCT	Middels (+)	<i>Bezjak 2002 (75)</i> <i>Falk 2002 (76)</i>
		Lav (-)	<i>Salazar 2001 (77)</i>
Totalt 4 studier			

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

Alle studiene var designet for å analysere ulike fraksjoneringregimer hos pasienter med smertefulle skjelettmetastaser som følge av ulike kreftsykdommer. Ingen av studiene var blindet. Mens metaanalysen har begrenset informasjon om samtidig forbruk av analgetika (74), foreligger det ingen slik informasjon i de identifiserte primærstudiene (75-77).

Vurdering av dokumentasjon

En metaanalyse av høy kvalitet basert på sju randomiserte studier studerte smertelindring av enkeltfraksjon versus multippel fraksjon hos pasienter med smertefulle skjelettmetastaser (i alt 3 260 pasienter) (74). Metaanalysen viste ingen signifikant forskjell i smerter: henholdsvis 33.4% og 32.3% hadde fullstendig tilbakegang av smertene, mens god smertelindring ble oppnådd hos henholdsvis 62.1% og 58.7%. Re-bestråling var konsistent høyere i enkeltfraksjonsarmen (ikke metaanalyse). I fire studier som rapporterte analgetikaforbruk ble det ikke observert forskjell i forbruk av analgetika. Forfatterne konkluderte med at metaanalysen ikke viser noen forskjell verken i fullstendig tilbakegang av smerte eller god smertelindring i sammenlikninger mellom enkeltfraksjon og multiple fraksjoner.

En randomisert studie av middels kvalitet sammenliknet effekten av enkeltdose (10 Gy) versus multiple fraksjon (20 Gy gitt som fem fraksjoner over en uke) bestrålt mot lungene hos 320 pasienter med ikke-operabel lungekreft (75). Smerter i brystet inngikk som primært endepunkt (registrert ved dagbokskort) og som sekundært endepunkt i livskvalitetsmål (to ulike spørreskjema: LCSS og EORTC QLQ-C30). Dagbokskortmetoden viste ikke noen forskjell i symptomlindring inklusiv smerte mellom de to armene en måned etter strålebehandling. Imidlertid viste livskvalitetsmålinger at pasienter som fikk multiple fraksjoner var signifikant bedre smertelindret (hhv. -13.6 versus -0.92, $p=0.0008$ og -9.22 versus 2.92, $p=0.04$ for de to ulike spørreskjemaene) og levde lenger enn pasienter som fikk enkeltdose (seks versus 4,2 måneder, $p=0.03$). Forfatterne konkluderte med at en enkeltdose

synes (bare) å være et alternativ for pasienter som er i dårlig funksjonstilstand og som har kortere leveutsikter.

En randomisert studie av middels kvalitet (230 pasienter) sammenliknet effekten av å gi ekstern strålebehandling mot lungene til pasienter med ikke-operabel lungekreft umiddelbart etter at primærdiagnose er stilt versus å vente med å gi bestråling til pasienten får symptomer (76). Smerte i bryst var en av flere variable i et sammensatt primært endepunkt og indirekte rapportert. Det ble ikke vist noen forskjell i smertelindring mellom behandlingsgruppene. Forfatterne konkluderte med at det strålebehandling før pasienten har fått symptomer i liten grad bedrer eller forebygger symptomlindring.

En randomisert studie av lav kvalitet (156 pasienter) sammenliknet effekten av tre ulike fraksjonerte behandlingsregimer (standard, kort hypofraksjonert og akselerert hypofraksjonert) med varierende totaldose hos pasienter med smertefulle skjelettmetastaser (77). Smertelindring var primært endepunkt. Totalt sett fikk 91% av pasientene smertelindring, hvorav 45% ble fullstendig og 46% delvis smertelindret. I gruppen standard fraksjonert behandling fikk 63% fullstendig smertelindring mens hhv 43% oppnådde dette i kort ($p=0.016$ ved sammenlikning mot standard fraksjonert behandlingsregime) og 32% oppnådde dette i akselerert ($p=0.22$ ved sammenlikning mot standard fraksjonert behandlingsregime) hypofraksjonert behandlingsgruppe. Kort hypofraksjonert regime viste signifikant dårligere resultater for overlevelse, livskvalitet og toksisitet. Forfatterne konkluderte med at det ikke er signifikant forskjell i smertelindrende effekt mellom akselerert hypofraksjonert regime og standard fraksjonert behandlingsregime.

5.10.3 Nyere studier/pågående forskning

I en nylig publisert norsk studie ble tre fraksjoneringsregimer sammenliknet, 8,5 Gy x 2 (146 pasienter) versus 2 Gy x 5 (145 pasienter) versus 2 Gy x 25 (130 pasienter), hos pasienter med inoperabel lungekreft (98). Som primært effektmål ble EORTC QLQ-C30 benyttet og smerte var definert som et sekundært endemål. Det ble ikke vist noen forskjeller med hensyn til smertelindring i noen av de tre behandlingsregimene. Forfatterne konkluderte at hypofraksjonert behandling ikke er dårligere enn fraksjonert behandling for å lindre smerte og andre symptomer med inoperabel lungekreft hos pasienter som har kort forventet levetid.

5.10.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapporter

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene 17 randomiserte studier.

AHRQ konkluderer med at ekstern strålebehandling effektivt lindrer smerte ved kreft. Det er ikke vist smertelindrende effektforskjell mellom ekstern strålebehandling og radiofarmaka (en studie) eller medikamenter (en studie). Data tyder på at ikke-fraksjonert strålebehandling (en enkelt behandling) har sammenliknbar smertelindrende effekt som fraksjonert strålebehandling (repetert behandling). Minste totale strålingsdose som effektiv lindrer smerte er ikke avklart. En studie rapporterer hyppigere rebestråling i enkeltdosearmen enn i fraksjoneringsarmen.

Vi bemerker at det ikke er tatt hensyn til samtidig forbruk av analgetika ved effektvurderingen av ekstern strålebehandling. Vår vurdering er at dokumentasjonen er begrenset, og gir ikke grunnlag for å konkludere om det er forskjeller i smertelindring mellom ekstern strålebehandling og radiofarmaka eller medikamenter. Grunnet metodologiske svakheter ved studiene og manglende informasjon om analgetikaforbruk vurderer vi dokumentasjonen for at ikke-fraksjonert strålebehandling har sammenliknbar smertelindrende effekt som fraksjonert som moderat. Det er usikkert om manglende informasjon av analgetikaforbruk i AHRQ-rapportene skyldes manglende eller mangelfull rapportering i inkluderte enkeltstudier.

Cochrane-oversikter

Det foreligger to Cochrane-oversikter. En har undersøkt effekten av fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling (11 randomiserte studier hvorav fire inkludert i AHRQ-rapportene). Den andre omhandler både ekstern strålebehandling og radiofarmaka ved smertefulle skjelettmetastaser (12 randomiserte studier mht ekstern strålebehandling hvorav seks inkludert i AHRQ-rapportene). På grunn av overlapp mellom studiene supplerer oversiktene AHRQ-rapportene med 12 randomiserte studier.

Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multiple fractions radiotherapy

Forfatterne konkluderer at ekstern strålebehandling effektivt lindrer smerte fra skjelettmetastaser. Opptil 2/3 av pasienter oppnår god og omtrent 1/3 oppnår fullstendig

smertelindring med ekstern strålebehandling. Metaanalyser viser at enkeltfraksjonering gir sammenliknbar smertelindrende effekt som multiple fraksjoner for å lindre smerter, men at pasienter som mottar enkeltbehandlinger hyppigere rebestråles og oftere får patologiske frakturer.

Cochrane-oversiktens konklusjon om at det ikke er dokumentert forskjeller i smertelindrende effekt mellom fraksjonert og ikke-fraksjonert strålebehandling er tydeligere enn i AHRQ-rapportene. Grunnet metodologiske svakheter ved studiene og manglende informasjon om analgetikaforbruk vurderer vi dokumentasjonen for at en enkelt strålebehandling (ikke fraksjonert) har sammenliknbar smertelindrende effekt som flere strålebehandlinger (fraksjonert) som moderat.

Radiotherapy for the palliation for painful bone metastases

Forfatterne konkluderer at ekstern strålebehandling effektivt reduserer smerte fra skjelettmetastaser. God smertelindring ble oppnådd hos 41% og fullstendig smertelindring ble oppnådd hos 25% av pasientene. Det er ikke er forskjell i smertelindrende effekt mellom fraksjonert og ikke-fraksjonert behandling.

Vi bemerker at Cochrane-oversikten ikke er oppdatert siden 1999.

Egen litteraturgranskning

I tidsperioden 2001-2003 er det tilkommet en metaanalyse og tre randomiserte studier som vurderer effekten av ekstern strålebehandling. Studiene sammenlikner smertelindrende effekt av ulike fraksjoneringsregimer hos kreftpasienter med smertefulle skjelettmetastaser. Det foreligger ingen informasjon om analgetikaforbruk i de identifiserte primærstudiene.

En metaanalyse (høy kvalitet) av sju randomiserte studier rapporterer ingen signifikant forskjell i smertelindring mellom fraksjonert og ikke-fraksjonert behandling. For pasientgruppen samlet sett oppnår omtrent 2/3 av pasienter god og omtrent 1/3 fullstendig smertelindring. Inkluderte studier viser konsistent høyere rebestråling i enkeltdosesregimene. Data (fra fire inkluderte studier) fant ikke forskjell i analgetikaforbruk mellom gruppene. Det er således ikke dokumentert at behandling med ekstern strålebehandling samtidig reduserer forbruket av analgetika.

Resultater fra en randomisert studie (middels kvalitet) som analyserte fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling hos pasienter med ikke-operabel lungekreft rapporterer peker i ulike retninger for to ulike effektmål for pasientrapportert smerte.

En randomisert studie (middels kvalitet) fant ingen forskjell i smertelindrende effekt når strålebehandling ble gitt umiddelbart etter diagnose av ikke-operabel lungekreft mot å avvente strålebehandling til pasienten har fått symptomer på kreftsykdommen.

En studie (lav kvalitet) som evaluerte ulike multiple fraksjoner, rapporterte signifikant dårligere smertelindrende effekt i kort hypofraksjonert regime, men ingen signifikant forskjell i smertelindrende effekt i akselerert hypofraksjonert regime, i sammenlikning mot standard fraksjonert behandlingsregime.

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter, to Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning) ble i alt 32 randomiserte kontrollerte studier og en metaanalyse funnet. I alle studier inngår ekstern strålebehandling som en del av behandlingsregimet sammen med opioider og/eller andre analgetika, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av ekstern strålebehandling som analyseres. Ingen av studiene er således designet for å besvare smertelindrende effekt av ekstern strålebehandling versus ingen behandling. Studiene analyserer ekstern strålebehandling mot annen behandling (radiofarmaka og medikamenter) eller annet strålebehandlingsregime. De fleste studier analyserer ulike fraksjoneringsregimer ved å sammenlikne ulike enkeltfraksjoner, ulike multiple fraksjoner, eller enkeltfraksjon med multiple fraksjoner. Ingen av studiene har placebokontroll eller er blindet (praktisk vanskelig og etisk betenkelig), kvaliteten på studiene middels eller lav, og informasjon om analgetikaforbruk mangler i de fleste studier. Pasientgruppen er først og fremst pasienter med smertefulle skjelettmetastaser.

Foreliggende data viser at ekstern strålebehandling effektivt lindrer smerter hos pasienter med skjelettmetastaser. Omtrent 1/3 av pasienter i de inkluderte studiene/metaanalysene oppnår fullstendig smertelindring mens opp mot 2/3 oppnår god smertelindring av ekstern strålebehandling. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere om effekt av ekstern strålebehandling uten samtidig endring i forbruk av analgetika. Foreliggende dokumentasjon er således ikke tilstrekkelig for å konkludere at ekstern strålebehandling har smertelindrende

effekt uten at analgetikaforbruket samtidig øker. Tilgjengelig data er for begrenset til å konkludere med hensyn til eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ekstern strålebehandling og radiofarmaka eller medikamenter. Samlet dokumentasjon indikerer sammenliknbar smertelindrende effekt ved fraksjonert og ikke-fraksjonert strålebehandling, men rebestråling og patologiske frakturer synes å være noe hyppigere hos de pasientene som får enkeltbehandling sammenliknet med pasienter som får flere behandlinger. Det er ikke dokumentert at hyppigere rebehandling skyldes forskjell i smertelindring over tid. Den minste totale dose av enkeltfraksjoner som effektivt lindrer smerte er ikke avklart.

5.11 Radiofarmaka

Litteraturgrunnlaget fra to AHRQ-rapporter, to Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning for tidsperioden 2001-2003 består av 14 randomiserte kontrollerte studier.

Siden radiofarmaka (tumorrettet behandling) gis sammen med grunnleggende smertebehandling bestående av opioider og/eller andre analgetika, er det den smertelindrende tilleggseffekten av ekstern strålebehandling som rapporteres i de nedenfor omtalte arbeider. Av dette følger at kontrollgruppen i inkluderte placebokontrollerte studier ikke er totalt ubehandlet.

5.11.1 Systematiske oversikter

AHRQ-rapporter

AHRQ-rapportene (22,23) identifiserte fire randomiserte studier som omhandlet effekten av bensøkende radiofarmaka (fire studier i AHRQ 35 og ingen studier i AHRQ 61).

Alle studiene analyserte lindring av kreftsmarter ved skjelettmetastaser (i alt 569 pasienter). Studiene sammenlignet ulike radiofarmaka mot placebo eller aktiv kontroll. To av studiene omfattet samarium-153-EDTMP og to studier strontium-89. To studier var av høy intern validitet (samarium, strontium), en studie av middels intern validitet (strontium), og en studie av lav intern validitet (samarium). Studiestørrelsen varierte betydelig mellom studiene (26-284 pasienter). Tre studier var placebokontrollert (ingen radiofarmasøytikum), mens en studie sammenliknet radiofarmaka med ekstern strålebehandling (aktiv kontroll). I alle studier ble smertelindrende tilleggsbehandling med opioider og/eller andre analgetika gitt både i behandlings- og kontrollgruppen. Analgetikaforbruk var rapportert i to av studiene.

De tre placebokontrollerte studiene viste alle en positiv effekt på smerte ved bruk av bensøkende radiofarmaka. To studier sammenliknet to doser av samarium (0.5 og 1 mCi/kg kroppsvekt) mot placebo hos pasienter med ulike kreftsykdommer. Det var signifikant reduksjon i smerte ved høyeste dosering fire uker etter behandling. Den ene studien (høy intern validitet) rapporterte samtidig en ikke-signifikant reduksjon i daglig analgetikaforbruk i oppfølgingsperioden. En liten dobbeltblindet overkryssingsstudie (høy intern validitet) som sammenliknet strontium versus placebo (ikke radioaktivt strontium-88) hos pasienter med

prostatakraft, rapporterte fullstendig smertelindring bare i gruppen behandlet med radioaktivt strontium.

En stor overkryssingsstudie som analyserte strontium versus ekstern strålebehandling (halvkroppsbestråling) hos pasienter med hormonresistent prostatakraft, rapporterte ingen forskjell i smertelindring eller i forbruk av analgetika, mens strontium ga færre nye smertelokalisasjoner opptrer i oppfølgingsperioden.

Rapporten konkluderte at bensøkende radiofarmaka, gitt sammen med opioider eller andre analgetika, har smertelindrende effekt, og at radiofarmaka har like god smertelindrende effekt som den ekstern strålebehandling har.

Cochrane-oversikter

To Cochrane-oversikter rapporterte smertelindrende effekt av radiofarmaka ved smertefulle skjelettmetastaser med til dels overlappende litteratur. Oversiktene bidrar med ytterligere fem randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag. Studiene har sammenliknet ulike radiofarmaka mot placebo (ingen radiofarmasøytikum) eller aktiv kontroll (annet radiofarmasøytikum og ekstern strålebehandling).

Radioisotopes for metastatic bone pain (33)

Oversikten inkluderte randomiserte studier som sammenliknet radiofarmaka mot placebo eller andre radiofarmaka hos pasienter med smertefulle skjelettmetastaser fra forskjellige primærtumorer. Smerte var primært endepunkt. Bare studier med pasientrapportert smerte, registrert minst fire uker etter behandling, ble inkludert. Fire studier av høy og middels kvalitet (32-126 pasienter) oppfylte inklusjonskriteriene (i alt 325 pasienter). Alle studiene var placebokontrollerte og dobbeltblindete, hvorav en studie med overkryssningsdesign. Strontium ble analysert hos pasienter med prostatakraft i tre studier, mens en studie analyserte samarium hos pasienter med skjelettmetastaser fra ulike krefttyper. Ulike effektmål for smertelindring var benyttet i studiene. Analgetikaforbruk var rapportert i en studie.

Metaanalyse fra studiene som sammenligner strontium versus placebo gir ikke sammenfallende resultater for tre ulike effektmål for smertelindring. Effektmålene fullstendig og delvis (god) smertelindring viste signifikant effekt av strontium (hhv. RR 1.87, CI 1.06-3.31, og RR 1.56, CI 1.04-2.34), mens effektmålet ”annet mål på smertelindring” ikke viste

forskjell i effekt mellom studiearmene (RR 1.16, CI 0.49-2.78). Metaanalyse av alle tre effektmålene samlet viste en svak men signifikant effekt i favør av strontium (RR 1.50, CI 1.14-1.97). Små studier, manglende langtidsrapportering av effekt og andre metodiske svakheter ved studiene reduserte imidlertid dokumentasjonens beviskraft. Det var ingen evidens for at behandling med radiofarmaka reduserte forbruket av analgetika. Radiofarmaka reduserte heller ikke brudd/kompresjoner i ben og hyperkalsemi, bedret ikke livskvalitet, og viste ingen effekt på overlevelse. Bruk av radiofarmaka viste høyere frekvens av bivirkninger som leukocytopeni og trombocytopeni.

Forfatterne konkluderte med at det er svak evidens for at radiofarmaka fullstendig lindrer smerte i perioden 1-6 måneder etter behandling uten at analgetikaforbruket samtidig øker.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det to av fire studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Begge studier er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapporten omfatter.

Radiotherapy for the palliation for painful bone metastases (32)

Oversikten omhandlet både radiofarmaka og ekstern strålebehandling der behandlingsmetodene ble evaluert i randomiserte studier uavhengig av kontrollgruppe. Totalt åtte studier analyserte effekten av radiofarmaka på ulike mål for smerte (i alt 681 pasienter). Oversikten omfattet pasienter med skjelettmetastaser uavhengig av kreftsykdom (primærtumor). Studiene var av varierende størrelse (12-305 pasienter). Oversikten analyserte strontium (seks studier), rhenium (en studie), og samarium (en studie). Studiene sammenliknet radiofarmaka med placebo/ingen radiofarmasøytikum (tre studier), ekstern strålebehandling (en studie), radiofarmaka kombinert med ekstern strålebehandling (en studie) eller cytostatika (to studier), eller ulik dose av et radiofarmakasøytikum (en studie). Fire studier var av høy kvalitet, øvrige studier var av moderat og lav kvalitet. På grunn av heterogenitet i studiene (ulike radiofarmaka, ulike effektmål, ulike primærtumorer) var det ikke utført metaanalyse av smertelindring eller av andre effektmål. Det var ingen rapportering av analgetikaforbruk i oversikten.

Forfatterne konkluderte med at radiofarmaka hadde sammenliknbar smertelindrende effekt som ekstern strålebehandling. To studier fant at det oppsto signifikant færre nye

smertelokalisasjoner i strontium-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Hematologisk toksisitet var høyere ved bruk av radiofarmaka enn ved ekstern strålebehandling. Bivirkninger var generelt dårlig rapportert i de inkluderte studiene. Livskvalitet var i en studie rapportert å være bedre for kombinasjonen strontium/ekstern strålebehandling enn for ekstern strålebehandling og placebo.

Kommentar - litteraturgrunnlaget

Cochrane-oversikten supplerer AHRQ-rapportene i det fire av åtte studier i Cochrane-oversikten ikke var inkludert i AHRQ-rapportene. Av disse inngår en studie i Cochrane-oversikten på radiofarmaka ved skjelettmetastaser. Alle studier er publisert i tidsrommet som AHRQ-rapporten omfatter. I alt tre studier er inkludert i en nyere Cochrane-oversikt som kun omhandler radiofarmaka ved skjelettmetastaser (se over). I følge forfatterne av den nyere radiofarmakaoversikten er denne under oppdatering til bare å omhandle ekstern strålebehandling. Oversikten bidrar med ytterligere tre randomiserte studier til denne metodevurderingens litteraturgrunnlag.

5.11.2 Egen litteraturgranskning

Fem randomiserte studier publisert i perioden 2001-2003 oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 5.11.1).

Tabell 5.11.1 Litteraturgrunnlaget for radiofarmaka¹

Radiofarmaka			
Antall	Studiedesign	Kvalitet	Referanse
5	RCT	Høy (++)	<i>Han 2002 (78)</i>
		Middels (+)	<i>Palmedo 2003 (79)</i> <i>Scutio 2001 (80)</i> <i>Smeland 2003 (81)</i>
		Lav (-)	<i>Wang 2003 (82)</i>

¹Dokumentasjonsgrunnlaget: Referanser for RCTs er i kursiv

To av studiene analyserte effekten av strontium, tre av rhenium (to ulike isotoper: rhenium-186 og rhenium-188), og en av samarium. To av studiene hadde placebokontroll (78,81), mens tre studier hadde aktiv kontroll (ulik dosering, annet radiofarmasøytikum, annet

medikament (79-80,82). I alle studier fikk behandlings- og kontrollgruppe tilleggsbehandling med opioider og/eller andre analgetika.

Vurdering av dokumentasjonen

En placebokontrollert, dobbelblindet, enkeltcenter studie av høy kvalitet studerte smertelindring av rhenium hos 131 pasienter med avansert og progredierende skjelettmetastaser fra prostatakraft (78). Smerte var primært endepunkt. Pasienter behandlet med rhenium oppnådde en signifikant bedre smerterespons enn pasienter som fikk placebo/ingen radiofarmasøytikum ($p < 0.05$), men det var ingen signifikant forskjell i analgetikaforbruk. Flere pasienter trengte ekstern strålebehandling mot smertefulle metastaser i placebogruppen enn i rhenium-gruppen (67% versus 44% $p = 0.069$). Det var ingen forskjell i overlevelse mellom gruppene.

I en ikke-blindet studie av middels kvalitet ble 64 pasienter med skjelettmetastaser fra prostatakraft randomisert til en enkeltinjeksjon av isotopen rhenium-188 koplet til hydroxyethylidenediphosphate eller to slike injeksjoner med åtte ukers intervall, såkalt repetert behandling (79). Smertelindring var primært endepunkt. VAS-skala ble brukt for å dokumentere endringer i smerte i forhold til utgangsnivå. Pasienter behandlet med repetert behandling oppnådde bedre smerterespons enn pasienter som fikk enkeltinjeksjon (92% versus 60%, $p = 0.006$), samt lengre varighet av smertelindring (5.66 mnd versus 2.55 mnd, $p = 0.991$). Totalt ble "pain medication index" redusert fra 54 til 43 ($p = 0.05$), men det var ingen signifikant forskjell i analgetikaforbruk mellom gruppene. Toksisiteten var lav og sammenlignbar i begge grupper. Sykdomsprogresjon og overlevelse var også signifikant bedre i gruppen med repetert behandling.

I en ikke-blindet studie av middels kvalitet ble 50 pasienter med skjelettmetastaser fra brystkreft randomisert til enkeltinjeksjon av strontium eller til enkeltinjeksjon av rhenium (80). Smertelindring var primært endepunkt. VAS-skala ble brukt for å dokumentere endringer i smerte i forhold til utgangsnivå. Det var ingen statistisk forskjell i smertelindring mellom gruppene, og smertelindring ble dokumentert hos 84% i strontium-gruppen og hos 92% i rhenium-gruppen. Analyse av tid til smertelindring viste statistisk forskjell i favør av rhenium ($p < 0.001$). Analyse av varighet av smertelindring var også i favør av rhenium, men forskjellen var ikke signifikant.

En dobbeltblindet placebokontrollert studie av middels kvalitet studerte effekten av strontium som adjuvans til palliativ ekstern strålebehandling hos 95 pasienter (81). Hensikten var å sammenlikne ekstern strålebehandling kombinert med strontium versus ekstern strålebehandling alene (dvs kombinert med placebo). Progresjon var definert som minst en av følgende: økt smerteskår (minst ett nivå), minst 25% økning i analgetikaforbruk, minst et nivå forverring av funksjonsnivå og nødvendigheten av å gi ny ekstern strålebehandling. Toksisitet, livskvalitet og overlevelse var sekundære endepunkter. Det var ikke statistiske forskjeller mellom gruppene i forhold til respons, livskvalitet eller overlevelse. Toksisitet oppstod statistisk oftere i gruppen som fikk strontium. Forfatterne konkluderte med at studien ikke avklarer om tilleggsbehandling med strontium gitt sammen med ekstern strålebehandling reduserer smerter som følge av skjelettmetastaser.

I en ikke-blindet studie av lav kvalitet, ble 18 pasienter med skjelettmetastaser fra ulike kreftsykdommer randomisert til henholdsvis samarium og bisfosfonat (pamidronat) (82). Smertelindring var primært endepunkt, analgetikaforbruk og hematologisk toksisitet sekundære endepunkt. VAS-skala ble brukt for å dokumentere endringer i smerte i forhold til utgangsnivå (baseline). Smertelindring var mer effektiv i samarium-gruppen sammenliknet med pamidronat-gruppen. Hematologisk toksisitet ble rapportert for samarium, ingen for pamidronat. Forfatterne konkluderte med at samarium har høyere terapeutisk effekt enn pamidronat, men at samarium også har en høyere hematologisk toksisitet.

5.11.3 Nyere studier/pågående forskning

Ingen nyere studier/pågående forskning av betydning ble identifisert. Et nytt radiofarmasøytikum basert på radium-233 er under utvikling i Norge, men klinisk utprøving er ennå ikke nådd fase III-studier (99,100).

5.11.4 Oppsummering av samlet dokumentasjon

AHRQ-rapportene

Totalt utgjør litteraturgrunnlaget fra AHRQ-rapportene fire randomiserte studier.

AHRQ-rapportene konkluderer med at bensøkende radiofarmaka har smertelindrende effekt ved sammenlikning mot placebo/ingen radiofarmasøytikum (tre studier). En studie rapporterer at radiofarmaka lindrer smerte like effektivt som ekstern strålebehandling.

Vi vurderer dokumentasjonen for at radiofarmaka har smertelindrende effekt, uten at analgetikaforbruket samtidig øker, som moderat. Dokumentasjonen er for begrenset til å konkludere med hensyn til eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom radiofarmaka og ekstern strålebehandling. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere om det er forskjeller i smertelindrende effekt mellom ulike radiofarmaka.

Cochrane-oversikter

Det foreligger to Cochrane-oversikter. En har undersøkt effekten av bensøkende radiofarmaka ved smertefulle skjelettmetastaser (fire randomiserte studier hvorav to inkludert i AHRQ-rapportene). Den andre omhandler effekten av både radiofarmaka og ekstern strålebehandling (åtte relevante studier hvorav fire inkludert i AHRQ-rapporten). På grunn av overlapp mellom studiene supplerer oversiktene AHRQ-rapportene med fem randomiserte studier..

Radioisotopes for metastatic bone pain

Metaanalyser viser svak smertelindrende effekt av radiofarmaka (strontium-89) versus placebo/ingen radiofarmasøytikum for to av tre effektmål for smertelindring og for alle tre effektmålene samlet (tre studier). Data viser ingen evidens for at behandling med radiofarmaka reduserer forbruket av analgetika. Forfatterne konkluderer med at det er svak evidens for at bensøkende radiofarmaka fullstendig lindrer smerte i perioden 1-6 måneder etter behandling uten at analgetikaforbruket samtidig øker.

Vi vurderer at data er ikke tilstrekkelig til å konkludere at radiofarmaka har effekt uten at analgetikaforbruket øker.

Radiotherapy for the palliation for painful bone metastases

Forfatterne konkluderer at radiofarmaka og ekstern stråleterapi har sammenliknbar smertelindrende effekt. Metaanalyse av smertelindring ble ikke utført på grunn av heterogenitet i studiene.

Rapportering av smertelindrende effekt av radiofarmaka versus ulike sammenlikninger er mangelfullt rapportert i oversikten. Direkte sammenlikning av radiofarmaka versus ekstern strålebehandling er bare analysert i en studie. Vi vurderer dokumentasjonen for at av radiofarmaka og ekstern strålebehandling har like god effekt på smerte som moderat til svak. Dokumentasjonen er for begrenset til å konkludere med hensyn til eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom ulike radiofarmaka.

Egen litteraturgranskning

I perioden 2001-2003 er det tilkommet fem randomiserte studier som vurderer effekten av radiofarmaka.

Studiene er heterogene, både med hensyn til kontrollgruppe (placebo, aktiv), type radiofarmasøytikum, effektmål og pasienter (skjelettmetastaser fra forskjellige kreftformer). En studie (høy kvalitet) rapporterer signifikant bedre smerterespons ved bruk av radiofarmaka (rhenium) sammenliknet med ingen behandling, men ingen signifikant forskjell i analgetikaforbruk. En studie (middels kvalitet) rapporterer ingen signifikant smertelindrende effekt av å bruke radiofarmaka (strontium) som adjuvans til ekstern strålebehandling. En studie (middels kvalitet) som sammenlikner to ulike radiofarmaka, viser ingen signifikant forskjell i smertenivå mellom strontium og rhenium, men tid til og varighet av smertelindring er i favør av rhenium. En studie (middels kvalitet) som sammenlikner to ulike doseringer av rhenium rapporterer signifikant bedre smerterespons og lengre varighet av smertelindring ved repetert behandling (to injeksjoner med åtte ukers intervall) enn ved enkeltinjeksjon. En studie (lav kvalitet) rapporterer mer effektiv smertelindring, men økt hematologisk toksisitet ved bruk av samarium sammenliknet med pamidronat (bisfosfonat).

Samlet vurdering

Til sammen (fra to AHRQ-rapporter, to Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning) ble i alt 14 randomiserte kontrollerte studier funnet. I alle studier inngår bensøkende radiofarmaka som en del av et smertelindrende behandlingsregime, slik at det er den smertelindrende tilleggseffekten av radiofarmaka som analyseres. Ingen av studiene er således designet for å besvare smertelindrende effekt av radiofarmaka versus ingen behandling. Studiene analyserer radiofarmaka mot placebo/ingen radiofarmasøytikum, annet radiofarmasøytikum, annet medikament/behandling, eller ulike doser av samme radiofarmasøytikum. Studiene er heterogene, både med hensyn til medikamenter, effektmål, dosevalg og primærtumor. Menn

med prostatakreft utgjør den største pasientgruppen. De fleste studier har metodologiske svakheter ved at forbruk av analgetika er mangelfullt/manglende rapportert.

Samlet dokumentasjon viser at radiofarmaka effektivt lindrer smerter hos pasienter med skjelettmetastaser. Smertelindrende effekt av radiofarmaka er vist i studier ved sammenlikning mot placebo/ingen radiofarmasøytikum. En stor andel pasienter i de inkluderte studiene oppnår fullstendig og god smertelindring. Det er usikkert om behandling med radiofarmaka samtidig endrer forbruk av analgetika. Foreliggende data er således ikke tilstrekkelig for å konkludere at radiofarmaka har smertelindrende effekt uten at analgetikaforbruket samtidig øker. Foreliggende dokumentasjon viser at radiofarmaka og ekstern strålebehandling har sammenliknbar smertelindrende effekt. Tilgjengelige data er ikke entydig på eventuelle effektforskjeller i smertelindring mellom radiofarmaka og bisfosfonater. Dokumentasjonen er for begrenset til å konkludere om det er forskjeller i smertelindrende effekt mellom ulike radiofarmaka.

6. Økonomisk evaluering

Økonomiske evalueringer av helsetiltak har til hensikt å gi beslutningstakere informasjon om forholdet mellom nytte og kostnader ved å velge én behandling framfor en annen.

Det finnes ulike typer økonomisk evaluering. Den mest brukte er kostnad-effektanalysen (cost-effectiveness analysis) som beregner kostnad per effektenhet, vanligvis vunnet leveår, men også sykdomsspesifikke utfall (for eksempel kostnad per oppdaget krefttilfelle). En lignende analyse er QALY-analysen (cost-utility analysis) der man beregner kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY). Ved QALY-analyse kan man fange opp effekter både på livskvalitet og levetid. Hvis de to behandlingsstrategier man sammenlikner ikke gir effektforskjeller (vunne leveår, QALY osv.), brukes kostnadsminimeringsanalyse (cost-minimisation analysis).

I kostnad-effektanalyser og QALY-analyser er forholdet mellom kostnad og effekt ment som et grunnlag for beslutningstakere når det skal prioriteres mellom forskjellige mulige strategier. I kostnadsminimeringsanalyser er imidlertid prioriteringsspørsmålet vanligvis udiskutabelt hvis kostnadene ved en strategi med sikkerhet er lavere enn en annen.

6.1 Fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling

Smertebehandling av pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom omfattes av en rekke behandlingsmetoder og undergrupper av disse. Blant flere aktuelle behandlingsformer har utredningsgruppen valgt å gjøre en økonomisk evaluering av fraksjonert (flere mindre doser) versus ikke-fraksjonert (en enkelt dose) strålebehandling ved smertefulle skjelettmetastaser. Det er flere forhold som gjør at de to behandlingsprinsippene egner seg for økonomisk evaluering. For det første indikerer den medisinske litteraturen sammenliknbar smertelindrende effekt av de to metodene. For det andre er det ulik praksis av metodene i norsk helsevesen. Selv ikke sykehus eller avdelinger som praktiserer ikke-fraksjonert strålebehandling har gjennomført organisatoriske endringer der ikke-fraksjonert strålebehandling er førstevalg til pasienter. For det tredje vil endring til ikke-fraksjonert strålebehandling frigjøre strålingskapasitet til både kurativ og palliativ strålebehandling.

Denne økonomiske evalueringen har en todelt tilnærming:

- gjennomgang av publiserte økonomiske evalueringer (egen litteraturgranskning)
- enkle modellberegninger for å vurdere funnene fra publisert litteratur satt inn i en norsk sammenheng (norsk modell)

Metode

Hensikten med denne økonomiske evalueringen er å kvantifisere kostnader ved fraksjonert versus ikke-fraksjonert strålebehandling der behandlingens målsetting er å lindre smerter hos pasienter med skjelettmetastaser. Her benyttes kostnadsminimeringsanalyse, fordi man basert på de kliniske studiene ikke kan vise effektforskjell mellom de to strategier (kap 5).

Publiserte økonomiske evalueringer

Inklusjonskriterium:

Analyser som kvantifiserte så vel kostnader som helsenytt og livskvalitet.

Litteratursøk/søkestrategi:

Søk etter publiserte økonomiske evalueringer ble utført i Medline, Embase, EED, DARE og HTA. For spesifikk søkestrategi, se vedlegg 1B.

Identifikasjon og vurdering av relevans:

Totalt 66 abstrakter ble identifisert og gjennomlest med hensyn til relevans. Bare én artikkel presenterte kvantitative data om kostnader, overlevelse og livskvalitet (101).

Norsk modell

Pasienter kan få to ulike typer behandling (fraksjonert og ikke-fraksjonert stråling), som i prinsippet kan gis på fem ulike måter (i det følgende omtalt som F1, F2, F3, U1, U2):

- Fraksjonert
 - F1: Ti seanser med to innleggelser à fem i dager i sykehus
 - F2: Ti seanser med to innleggelser à fem dager i sykehotell
 - F3: Ti polikliniske seanser
- Ikke-fraksjonert
 - U1: En seanse poliklinisk

U2: En seanse med innleggelse

Kostnadskomponenter:

For hver av de fem strategiene beregnet vi kostnadene for de behandlingskomponentene som kan antas å ha betydning for valg av strategi (tabell 6.1). Kostnader som antas å være like i alle strategiene (for eksempel initial stråleplanlegging) er ikke tatt med i analysen.

Tabell 6.1 Kostnadskomponenter (antall)

Kostnads-komponent	F1	F2	F3	U1	U2
Tur/retur reise til sykehus (by)	2	2	10	1	1
Tur/retur reise til sykehus (land)	2	2	10	1	1
Senere onkologvurdering	1	1	1	0	1
Stråleseanser	10	10	10	1	1
Pleiekostnader (målt i døgn)	10	0	0	0	1
Hotellkostnader (mat, seng mv)	10	10	10	0	1
Ledsagerreiser (hotell)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
Ledsagertid (by) – timer	2	2	2	2	2
Ledsagertid (land) – timer	8	8	8	8	8
Antall ledsagerturer	4	4	10	1	1
Ny behandlingsseanse				0,1	0,1

Enhetskostnader for de enkelte komponenter ble innhentet fra ulike kilder (tabell 6.2). For å illustrere forskjellen mellom pasienter i og utenfor by, ble det valgt to forskjellige scenarier, et med en typisk bypasient med kort og billig vei til sykehus, og et med en typisk ”grensepasient” (dvs pasient som krysser grensene for sykehusets ordinære opptaksområde på veien fra hjemsted til sykehus) i Helse Nord (102).

Tabell 6.2 Kostnadskomponenter (pris)

Kostnadskomponent	Pris	Referanse
Tur/retur reise til sykehus (by)	400	Ca taxi-pris i Oslo tur-retur
Tur/retur reise til sykehus (grensepasient Helse Nord)	2746	SINTEF-rapport (102)
Senere onkologvurdering	284	Takster for offentlige poliklinikker 2004
Stråleseanser	3 398	Basert på tabell 3
Pleiekostnader (målt i døgn)	3 000	Data fra NPR
Hotellkostnader (mat, seng mv)	950	Fra Ullevål hotell (internett)
Ledsagerreiser (hotell)	445	Fra Ullevål hotell (internett)
Ledsagertid - tapt arbeidsfortjeneste per time	187	Gjennomsnittlig årslønn/antall arbeidstimer i året
Ny behandlingsseanse	3 398	Som stråleseanser

For å regne ut kostnadene per stråleseanse, adderte vi sammen de årlige kostnadene ved en stråleenhet og dividerte med et anslag på antall behandlingsseanser per år. Dette resulterte i følgende formel for kostnadene per stråleseanse:

$$(K_{10} + A_0 * K_1 + I_0 / T_0 + V_0 + (\dot{A}_0 * K_5 + \dot{A}_1 * K_4 + \dot{A}_2 * K_3 + \dot{A}_3 * K_2) * (1 + G_1)) / B_0,$$

hvor hver komponent er nøyere beskrevet i Tabell 6.3

Tabell 6.3 Kostnadsberegning av en stråleseanse (gjøres hver gang man bestråler)

	Symbol	Verdi	Kilde
Maskinens innkjøpskostnad	K_0	15-17mill	St. Olavs hospital
Maskinens levetid	T_0	12	St. Olavs hospital
Diskonteringsrate/kapitalslit	D_0	3% p.a.	Vanlig brukt rate
Årlig kostnad av maskinen	K_{10}	$K_0 * D_0 / (1 - (1 + D_0)^{-T_0})$	Drummond et.al
Arealbehov i kvadratmeter	A_0	100 kvm per rom	St. Olavs hospital
Arealkostnad	K_1	Mellom 800 og 1200 per kvm per år	Nylander Næringsmegling
Installasjonskostnader (røntgentette vegger, etc)	I_0	Fra 0 til 1 mill (maks hvert 12. år)	St. Olavs hospital
Årlig vedlikehold/drift av maskin (hvis ikke inkludert i K_0)	V_0	$\frac{3}{4}$ ingeniørårsverk+evt deler (200 000 p.a.)	St. Olavs hospital
Antall årsverk for å betjene maskinen (stråleterapeuter)	\dot{A}_0	27	St. Olavs hospital
Antall årsverk for å betjene maskinen (fysikere)	\dot{A}_1	6	St. Olavs hospital
Antall årsverk for å betjene maskinen (ass.leger)	\dot{A}_2	2	St. Olavs hospital
Antall årsverk for å betjene maskinen (overleger)	\dot{A}_3	1,5	St. Olavs hospital
Årsverk overleger	K_2	900 000 p.a.	ISK+TS (8-900 000)
Årsverk ass.leger	K_3	700 000 p.a.	ISK
Årsverk fysikere	K_4	500 000	Ca. gjennomsnittslønn for medlemmer i TekNa (2004)
Årsverk stråleterapeuter	K_5	310 000	St. Olavs hospital
Årsverk ingeniører	K_6	412848	Gjennomsnittslønn for NAVO-ingeniører i NITO (2004)
Arbeidsgiveravgift	G_1	14,1 %	Skatteetaten
Antall behandlinger per år	B_0	6 000 beh.seanser p.a. (300 pasienter med 20 seanser)	St. Olavs hospital

Kostnad for en strålebehandling: $(K_{10} + A_0 * K_1 + I_0 / T_0 + V_0 + (\dot{A}_0 * K_5 + \dot{A}_1 * K_4 + \dot{A}_2 * K_3 + \dot{A}_3 * K_2) * (1 + G_1 + G_2)) / B_0$

Resultater

Publiserte økonomiske evalueringer

Den identifiserte økonomiske analysen er bygget på Dutch Bone Metastasis Study fra 1996-98 (103). Pasienter med smertefulle skjelettmetastaser ble randomisert til enten en enkel fraksjon 8 Gy (n=579) (ikke-fraksjonert stråling) eller seks fraksjoner 4 Gy stråling (n=578) (fraksjonert stråling). Smerte ble målt på en 11-punkts skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (verst tenkelige smerte). Studien var designet for å oppdage en 10% forskjell i smerte med 85% sannsynlighet og 5% signifikans. Pasientene ble fulgt i inntil to år med 13 ukentlige og 23 månedlige spørreskjemaer. Livskvalitet ble målt med instrumentet EuroQol-5D. For pasienter som overlevde studieperioden, ble data sensurert ved fra tre til 27 måneder. Forfatterne ekstrapolerte levetid i dager og livskvalitet på basis av livskvalitet ved tilgjengelige observasjoner både for pasienter som sluttet å svare på spørreskjemaer og for pasienter som ble sensurert ved studieavslutning. Ved avslutningen av studien fant man ingen statistisk signifikant forskjell i smerte, bivirkninger av behandling eller angivelse av livskvalitet. Kostnader ble kvantifisert for de første 12 uker i forløpet på basis av kostnadsstudier i tre av 12 involverte sykehus og på basis av opplysninger fra pasientene om helsetjenesteforbruk. Forfatterne nedla et betydelig arbeid i å kvantifisere kostnader.

I løpet av hele studieperioden døde 74% av pasientene. Forventet levetid var 2,6 uker lenger (95% KI -1,4 - 6,6 uker) i gruppen med ikke-fraksjonert stråling. Pasientenes livskvalitet var i gjennomsnitt 0,40 på en skala der 0,0 representerer død og 1,0 perfekt helse. Livskvaliteten bedret seg noe den første tiden etter bestråling, men sank markert frem mot dødstidspunktet. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i livskvalitet mellom de to grupper, kvalitetsjusterte leveuker var 17,7 i ikke-fraksjonert strategi mot 16,0 i fraksjonert strategi (p=0.21). I alt 18% av pasientene med ikke-fraksjonert stråling fikk rebehandling med stråling i løpet av 12 uker mot 5% blant dem som fikk fraksjonert behandling. Likevel var de totale kostnader \$1753 lavere i gruppen med ikke-fraksjonert stråling (\$4700 versus \$6453), men forskjellen var ikke statistisk signifikant (p=0,06). Både livskvalitet og kostnader talte altså for ikke-fraksjonert strålebehandling, men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Forfatterne konkluderer at “single-fraction radiotherapy should be considered as the palliative treatment of choice”.

Denne studien var detaljert rapportert og synes vel gjennomført. Det kan diskuteres om EuroQol-5D er et velegnet instrument for formålet fordi det bare fanger fem helsedimensjoner med tre nivåer på hver dimensjon. Man ville likevel vente at det store antall pasienter skulle kunne fange opp forskjeller dersom det faktisk var noen. Kostnadsanalysen var meget detaljert, men begrenset seg til 12 ukers oppfølging. Det er imidlertid ikke åpenbart at kostnadsforskjellen i favør av ikke-fraksjonert behandling skulle bli borte ved lengre tids oppfølging. Studien fanger ikke opp den psykososiale fordel det kan være for pasient og pårørende at pasienten får mindre fravær fra hjem og familie ved ikke-fraksjonert behandling.

Studien gir godt grunnlag for å anta at ikke-fraksjonert stråling gir like godt behandlingsresultat til lavere kostnad enn fraksjonert behandling. Det er neppe grunn til å tro at behandlingseffekten skulle bli annerledes i Norge enn i Nederland selv om fraksjonert behandling i Nederland er 4Gy*6 mot 3Gy*10 i Norge. Derimot vil kostnadene kunne være ganske forskjellige. Norge har et mer kostbart helsevesen enn Nederland, hvilket generelt vil tendere til å gjøre kostnadsbesparelsene ved ikke-fraksjonert behandling større i Norge. De lengre transportavstander i Norge vil trekke i samme retning dersom fraksjonert behandling i Norge gjennomføres poliklinisk med daglige pasienttransporter.

Norsk modell

Totale kostnader per pasient i de fem strategier inklusive en viss andel med rebehandling (ny omgang med en stråleseanse for pasienter som får tilbakefall av smerter) for dem som fikk ikke-fraksjonert strålebehandling er oppsummert i tabell 6.4.

Tabell 6.4 Resultater for hver strategi for pasient henholdsvis i by og på landet.

Kostnadskomponent	F1	F2	F3	U1	U2
Sum kostnader (by)	78200	48200	56700	5100	9300
Sum kostnader (land)	81100	51100	65300	5900	10200

Fraksjonert strålebehandling medfører betydelig høyere kostnader enn ikke-fraksjonert. For ikke-fraksjonert behandling er poliklinisk behandling noe rimeligere enn innleggelse, uavhengig av avstanden til sykehus. For fraksjonert behandling synes poliklinisk behandling og innleggelse på sykehotell å koste betydelig mindre enn innleggelse på sykehus. Poliklinisk behandling (F3) synes her mer kostbart jo lenger avstanden blir til sykehus, sammenlignet med innleggelse på sykehotell (F2).

Diskusjon

Polikliniske behandlingsstrategier synes gjennomgående å være mindre kostbare enn innleggelser i sykehus. Kostnadene i de ulike strategiene varierer betydelig og forskjellene er betydelig større for fraksjonert enn ikke-fraksjonert strålebehandling. Dette gjelder uavhengig av om man ser på by eller land. Selv billigste alternativ for fraksjonert behandling i by (48 200) er betydelig høyere enn for dyreste alternativ med ikke-fraksjonert behandling uansett bosted (10 200).

Analysen tar utgangspunkt i at det ikke er forskjell i smertelindrende effekt mellom fraksjonert og ikke-fraksjonert strålebehandling (kap 5). Fordi ikke-fraksjonert behandling synes å innebære noe høyere forekomst av behov for ny behandling, kan dette innebære noe dårligere livskvalitet ved ikke-fraksjonert strålebehandling. På den annen side vil ikke-fraksjonert behandling gi større mulighet for at pasienten kan tilbringe sin siste tid sammen med sine pårørende. For pasienter som har lang reisevei til behandlingssted kan ikke-fraksjonert behandling være mindre belastende.

Hvis vi legger til grunn den ikke-signifikante økningen i livskvalitet (1,7 kvalitetsjusterte leveuker) fra artikkelen til van den Hout et.al. (101), er ikke-fraksjonert behandling både billigere og bedre enn fraksjonert behandling. Altså er ikke-fraksjonert behandling det man i økonomisk evaluering betegner som en ”dominant” strategi.

7. Organisatoriske aspekter

Antall pasienter med kreftsykdom er økende. Over en 20-års periode fra 2001 til 2020 forventes en økning på 26% av nye krefttilfeller, hvilket betyr 27 000 nye tilfeller i 2020 (14 ”nasjonal kreftstrategi 2004”). En stor andel av kreftpasientene vil være uhelbredelig syke, dvs i palliativ fase, og trenge lindrende smertebehandling.

På bakgrunn av NOU 1997: 20 ”Omsorg og kunnskap!” (3) ble en rekke konkrete tiltak iverksatt, bl.a. utbygging av strålebehandlingstilbudet, landsdekkende tiltak til mammografiscreening, økt tilgang på helsepersonell, forebyggende tiltak, forskningsprogrammer, styrking av det palliative tilbudet, lokale/regionale kreftplaner, etc. Fagmiljøene har i stor grad sluttet opp om tiltakene og flere av planene er gjennomført, noen er satt i gang og andre er i startfasen. Til tross for innsatsen på kreftområdet er imidlertid ikke lindrende behandling av kreftpasienter i Norge god nok.

Palliativ medisin er en naturlig del av de fleste kliniske spesialiteter inklusiv allmennmedisinen, og er i stor grad basert på tett samhandling mellom ulike spesialiteter og profesjoner.

Pasienter som er i en palliativ fase av sin sykdom og som har smerter kan bli behandlet på alle tre nivåer (regionsykehus, lokalsykehus og primærhelsetjenesten). Et overordnet mål, gitt at det er et godt samarbeid mellom nivåene, er at pasienten behandles i sitt lokalmiljø. Faktorer som har innflytelse på valget, er tilgang på medisinsk kompetanse (nærhet til spesialisttjenesten), hvor pasienten er i sykdomsforløpet og om det er etablert en sammenhengende behandlingsskjede. Denne organiseringen forutsetter at leger og annet helsepersonell på alle tre nivåene har grunnleggende kompetanse i palliasjon og smertelindring. Dette er mer omtalt i Standard for palliasjon (18).

Prinsippene som gjelder ellers i helsevesenet er også gyldig for smertebehandling. Pasientene skal behandles på lavest mulig effektive nivå og når nødvendig henvises raskt til spesialisthelsetjenesten. Et forhold som gjør optimal smertebehandling til en stor utfordring er at pasienten ofte har sammensatte problemstillinger, mange symptomer samtidig og flere årsaker til smertene. I tillegg er det ofte ikke bare somatiske forhold som forklarer

sammensatte smertetilstander, men også psykiske, sosiale og eksistensielle. Dette synes å være mer fremtredende der smertetilstanden blir vanskelig å behandle.

Sykehus

Det er tre spissfunksjoner på regionalt nivå som er involvert i smertebehandling av kreftpasienter: kreftavdelingen, palliative enheter og smerteklinikker. I tillegg vil mange kreftpasienter være på generelle kirurgiske og indremedisinske avdelinger. Det er de regionale kreftavdelinger som har ansvar for kreftbehandlingen i hver helseregion, mens de regionale palliative enhetene har ansvar for den palliative delen av behandlingen. Disse er de fleste steder i Norge organisert som en del av kreftavdelingene. Smerteklinikker er vanligvis organisert under en anesthesiavdeling. Smerteklinikkene har ansvar både for den postoperative smertebehandlingen, behandling av pasienter med kronisk ikke-malign smerte og behandling av kreftpasienter.

I dag er det kreftavdelinger ved alle universitetssykehusene i Norge. Palliative enheter finnes også ved de samme sykehus, men disse er ikke like godt utbygget i alle helseregioner.

Det er etablert palliative enheter ved flere lokalsykehus i Norge. Ved en del avdelinger er disse etablert i tillegg til eller som en del av kreftpoliklinikker eller kreftavdelinger. Andre steder er de knyttet opp mot smerteklinikker på de aktuelle sykehus.

Smerteklinikker finnes i dag ved de fleste universitetssykehusene, men med varierende organisering og størrelse på klinikkene. Det finnes også smerteklinikker ved flere sykehus, men de fleste er små og med varierende bemanning. Ingen av smerteklinikkene har sengeplasser for pasientene.

Tradisjonelt har smerteklinikker ved universitetssykehusene og lokalsykehusene hatt mye av ansvaret for smertebehandlingen i Norge, også for kreftpasienter. Etter at kreftbehandlingene er blitt regionalisert og med en ytterligere desentralisering av kreftavsnitt ved lokalsykehus, er ansvaret fordelt i retning av at mye av smertebehandlingen blir kreftavdelingens/kreftpoliklinikkens ansvar med spesialistene i smertebehandling som konsulenter og bidragsytere. Ved etablering av palliative enheter ved universitetssykehus og etter hvert også ved lokalsykehus, har man fått styrket kompetansen ytterligere. Denne

kompetansen utnyttes best ved fordeling av ansvar og etablering av et optimalt samarbeid på tredjelinjenivå, med andre ord mellom kreftavdelinger, palliative enheter og smerteklinikker.

Alle pasienter skal i dag ha en pasientansvarlig lege og vurderes for en individuell plan. En individuell plan er først og fremst aktuelt for pasienter med lite utbredt sykdom og lang forventet levetid. Dette er spesielt viktig for pasienter med sammensatte lidelser. Nesten alle kreftpasienter med smerter har sammensatte symptomer, og derfor er det viktig at man til enhver tid vet hvem som har hovedansvaret for pasienten. Den som har hovedansvaret skal påse at pasienten får optimal smertelindring og annen symptomlindring. For å oppnå dette er det ofte nødvendig for ansvarlig lege å samhandle med andre eksperter. Spesielt gjelder dette pasienter hvor man ikke raskt og effektivt oppnår god nok smertelindring.

Regionale kompetansesentre

Det er i dag etablert regionale kompetansesentre i palliasjon ved alle universitetssykehus i Norge. Disse sentrene har øremerkede midler fra staten som er kanalisert gjennom de regionale helseforetak. Deres oppgave er å drive undervisning og forskning i samarbeid med regionale og lokale helseforetak og universitet. Kompetansesentrene skal være pådriver for å organisere det palliative tilbudet i regionen, og også heve felles den generelle standarden nasjonalt. De er organisert på ulike måte i de fem helseregioner, men det er et tett samarbeid mellom de fem regionale kompetansesentrene i Norge.

Kommunehelsetjenesten

Institusjonsplasser

Antall kreftpasienter i en palliativ fase av sykdommen er økende. Det blir flere eldre, og som en følge av det, vil antall eldre med kreft øke betydelig. Mange eldre kreftpasienter som er ferdigbehandlet i sykehus, vil ikke kunne være hjemme, og har behov for plass på sykehjem med et palliativt behandlingstilbud. Dette krever at kommunene har nødvendige kompetanse og ressurser.

Man har flere steder i landet etablert palliative avsnitt/enheter på sykehjem, delvis eller helt etter den overnevnte modell. Noen steder er disse organisert som et kommunalt tilbud uten formelt samarbeid med spesialisthelsetjenesten, mens andre steder er de etablert som en prøveordning i tett samarbeid med lokal-/universitetssykehus med formelt faglig

organisatorisk samarbeid, videre- og etterutdanningspakker, tilsyn fra spesialisthelsetjenesten, etc.

Hjemmetjenester

De fleste kreftpasienter med avansert sykdom tilbringer mye av tiden hjemme. For at pasienten skal kunne være hjemme når han/hun har redusert allmenntilstand, må en eller flere pårørende kunne stille opp for pasienten, fastlegen må ha grunnleggende kompetanse i palliasjon og komme på hjemmebesøk ved behov, det må være tett og forpliktende samarbeid med det lokale palliative team, og det må være en godt organisert hjemmesykepleie tjeneste med kompetent personell. Nesten alle pasienter vil ha behov for et eller flere kortere eller lengre opphold på sykehus, ofte med behov for øyeblikkelig hjelp/innleggelse. Et dynamisk organisert helsetilbud er derfor nødvendig for nesten alle kreftpasienter i en palliativ fase av sykdommen. Et slikt tilbud er utviklet i flere kommuner, men tilbudet holder ennå ikke tilfredsstillende kvalitet de fleste steder.

For å oppnå god kvalitet i den palliative behandlingen er det viktig at kommunehelsetjenesten, inkludert sykehjemmene, dimensjoneres slik at det reelle behovet innfries.

Kompetanse og samhandling

Den organiserte strukturen innen kreftomsorgen generelt og palliasjon spesielt er fortsatt i utvikling, med stor grad av desentralisering av spesialisthelsetjenesten og større ansvar gitt til kommunehelsetjenesten, inkludert sykehjemmene. Denne modellen krever at de kompetansehevede tiltak for lindrende behandling bygger på en kjede fra spesialavdelinger ved regionsykehus, palliative enheter og andre kliniske avdelinger ved sykehusene til sykehjem og primærhelsetjenesten. Modellen forutsetter også en klar ansvars- og rollefordeling mellom de tre behandlingsnivåene.

Som følge av at antall kreftavdelinger har økt betydelig de siste årene, er det økt behov for spesialister innen fagområdene onkologi og palliasjon/smertebehandling. Den onkologiske utdannelsen er formalisert, men det er ikke påkrevd at man i spesialistutdannelsen tar eget kurs i smertebehandling/palliasjon. Palliasjon er ingen godkjent spesialistutdanning i Norge eller i noen av de andre nordiske land. Palliativ medisin er imidlertid egen spesialitet i land som Storbritannia og Canada.

I nordisk regi ble det høsten 2003 startet en felles nordisk grunnutdannelse i palliativ medisin med seks ukes kurs over to år. Utdanningen er åpen for de fleste spesialiteter, men de mest aktuelle spesialitetene til nå har vært onkologi, anesthesiologi, allmenntidmedisin, indremedisin og kirurgiske fag, inkludert gynekologi. Det er nå påkrevd at man i Norge, med basis i denne nordiske teoretiske utdanningen, definerer hva som kreves av klinisk tjeneste på spesialisthelsetjenestnivå i palliasjon og ved andre kliniske avdelinger avhengig av bakgrunnsspesialitet. Fagmiljøet arbeider for at dette skal danne grunnlaget for at en påbyggingsspesialitet blir godkjent av Den norske lægeforening.

Det er også en nordisk utdanning i smertebehandling stort sett laget over samme lest, som nevnt ovenfor. I utgangspunktet er denne utdanningen bare åpen for anestesileger.

Som ledd i oppfølgingen av Norsk kreftplan (1998-2003) (3) har en uavhengig arbeidsgruppe utarbeidet forslag til en nasjonal strategi for den videre innsatsen på kreftområdet. Rapporten (14) som ble levert Helsedepartementet juni 2004, foreslår en rekke tiltak for å bedre organisering, samhandling og kompetanse ved lindrende behandling av smerter hos kreftpasienter.

8. Ethiske utfordringer

I tillegg til at det knytter seg en rekke moralske aspekter til smerte generelt (104-109), er det mange moralske utfordringer knyttet til palliativ smertebehandling spesielt. Det kan være hensiktsmessig å dele disse utfordringene i fire:

1. Moralske utfordringer knyttet til for lite smertebehandling
2. Moralske utfordringer knyttet til for mye smertebehandling
3. Moralske utfordringer knyttet til å bestemme hva som er adekvat smertebehandling
4. Moralske utfordringer knyttet til å bestemme hva som skal tilbys

Det knytter seg selvsagt også en rekke moralske utfordringer til de ulike behandlingsformene, for eksempel samtykke i forhold til invasive prosedyrer eller stråbehandling. I mange sammenhenger skiller ikke dette seg fra moralske utfordringer for andre pasientgrupper eller for kurativ behandling. I dette kapitlet vil kun problemstillinger som er spesifikke for palliativ smertebehandling bli drøftet. Det betyr selvsagt ikke at det ikke er en rekke andre moralske utfordringer knyttet til hvilken smertebehandling som tilbys i det enkelte tilfelle og i forhold til bruk av konkrete behandlingsformer.

Adekvat smertebehandling

Som premiss for de moralske utfordringene med for lite eller for mye smertebehandling, som blir drøftet nedenfor, ligger det en forståelse av at det finnes noe som man kan betegne som adekvat smertebehandling. Hva som er riktig smertebehandling er et moralsk like mye som et faglig spørsmål fordi det berører oppfatningen av hva som er best for en gitt pasientgruppe og for enkeltpasienter, for eksempel når man står ovenfor pasienter med store smerter som potensielt kan lindres med en invasiv prosedyre, men med betydelig risiko for også å tilføre pasienten større lidelser. Som vi skal se senere, kan det være delte meninger om dette, men vi skal her ta utgangspunkt i at det finnes en viss enighet blant fagfolk om hva som er riktig smertebehandling.

Som det fremkommer av innledningen synes ikke-optimal smertebehandling å være utbredt, noe som har mange årsaker (manglende kunnskaper, begrenset spredning av kunnskap og kompetanse, og/eller dårlig organisering av behandlingstilbudet). Dette har gjort at man har

utarbeidet retningslinjer (110). Slike retningslinjer kan fungere som en mal for å vurdere i hvilken grad smertebehandlingen er adekvat.

Samtidig er det viktig at slike retningslinjer oppdateres i tråd med den raske utviklingen av stadig nye og bedre metoder, ellers kan de virke mot sin hensikt. I tillegg er det viktig å anerkjenne utfordringene med å forholde enkelttilfeller til generelle retningslinjer (111). Dersom man tar utgangspunkt i at det finnes en viss enighet om hva adekvat smertebehandling er, gir det mening å drøfte utfordringene knyttet til for lite og for mye smertebehandling.

For lite smertebehandling

Det oppfattes som en plikt å gi adekvat smertebehandling. Derfor er det et moralsk problem dersom man har kunnskapen og mulighetene til smertebehandling og ikke bruker den (112-113). For lite oppmerksomhet rettet mot underbehandling av smerte gjelder ikke bare behandlere, men også etikere (114). Etter hvert har oppmerksomheten om underbehandling av smerte nådd rettssalene og mediene (115).

En kanadisk studie viser at på tross av relevant kunnskap, synes en del leger å ha en konservativ holdning til smertebehandling (116). Den samme studien peker også på at behandlerne selv mente at grunnene til at smertebehandlingen ikke ble optimal var at en del pasienter vegrer seg for å ta opioider, at man manglet tilgang til ikke-medikamentell smertebehandling, at man manglet vurdering av smertens alvorlighetsgrad og på grunn av bidragende psykososiale aspekter. Frykten for overbehandling synes også å være en grunnene til at det gis for lite smertebehandling. En annen grunn er at pasientgruppen i mange sammenhenger har lav status (117). Eksempelvis viste en finsk studie at legens holdninger var avgjørende for behandlingsvalg (118). Bare 17% av legene ville gi livsforlengende behandling til terminale kreftpasienter, mens 43% av legene ville gi slik behandling til terminale demente. Dersom det er slik at det er en underbehandling av kreftpasienter med hensyn på smerte og at det skyldes manglende faglig oppdatering eller interesse, er dette svært betenkelig. I den grad dette har sammenheng med pasientgruppens status, så kan det bidra til å forklare fenomenet, men på ingen måte forsvare det.

Avhengighet: En annen grunn til at man har vegret seg for å gi smertelindrende medikamenter er frykt for at pasientene kan bli avhengige. Dette kan knyttes til ikke-skade-prinsippet (non

nocere). I hvilken grad det er relevant for ikke-kurable kreftpasienter kan selvsagt diskuteres, men en generelt forsiktig holdning kan tenkes å gjøre seg gjeldende også for denne pasientgruppen. I den forbindelse reiser palliasjon av spesifikke pasientgrupper en rekke problemstillinger. Stoffmisbrukere med ikke-kurativ kreft har selvsagt rett på smertebehandling på lik linje med andre pasienter. Å sikre optimal palliasjon til denne pasientgruppen kan være en faglig, men også moralsk utfordring. Frykten for at de skal omsette medikamenter som er beregnet på dem selv kan i mange sammenhenger være berettiget. Det er likevel problematisk dersom det medfører at denne pasientgruppen får dårligere smertebehandling enn andre grupper. Tilsvarende reiser palliativ behandling av barn en rekke faglige og moralske problemstillinger (119).

Prioritering: En grunn til manglende adekvat smertebehandling er manglende prioritet. I henhold til generelle prioriteringskriterier, som tilstandens alvorlighetsgrad og at det finnes effektiv behandling, som er kostnadseffektiv (Lønning II), skulle smertebehandling av kreftpasienter ha høy prioritet. Selv om det i utstrakt grad har vært påpekt at palliativ smertebehandling skal prioriteres (120), så synes dette i liten grad å være fulgt opp. Grunnene til dette kan være at man mener at i valget mellom kurativ og palliativ virksomhet, mener mange at palliasjon må vike. Tilsvarende kan det være at kurativ virksomhet har høyere faglig status enn palliativ virksomhet og rekrutterer flere spesialister. En annen relatert årsak til lav status og prioritet kan være at palliasjon ikke er kurativ, men kun symptomreducerende, og at den har et ”subjektivt” og ikke objektivt endepunkt. Enkelte kan derfor mene at smerte ikke kan være gjenstand for ”hard forskning”. Dette peker på en rekke utfordringer, også av moralsk art.

I tillegg til dette finnes det også andre mer indirekte moralske utfordringer ved for lite smertebehandling. Man har for eksempel påpekt at for lite smertebehandling kan føre til et økt krav om eutanasi (121-122). Dersom helsetjenesten ikke kan tilby adekvat smertelindring, vil det føre til at befolkningen vil forlange at man kan tilby andre løsninger. Adekvat smertebehandling er derfor vesentlig for å forebygge krav om eutanasi, blir det hevdet. Selv om de ulike årsakene til å forklare underbehandling, er få av dem egnet som grunner til å unnskyldes at pasienter ikke får adekvat smertebehandling.

For mye smertebehandling

På den annen side eksisterer det en fare for for mye smertebehandling. Det finnes ikke noe generelt grunnlag for å hevde at for mye smertebehandling er et omfattende problem, men av prinsipielle grunner er det viktig å være oppmerksom på farene. For mye smertebehandling kan for eksempel være overdosering, bruk av feil medikament, utilsiktet reduksjon av pasientens bevissthetsnivå, utilsiktet medikamentavhengighet eller uforholdsmessige bivirkninger (feil smertebehandling).

Farene for overdosering, bruk av feil medikament og uforholdsmessige bivirkninger av behandling er i stor utstrekning knyttet til manglende kunnskap og kompetanse. Som for alle typer helsefaglig intervensjon av stor betydning for pasienten er adekvat kunnskap et moralsk anliggende.

Spesielt for smertebehandling er at den kan redusere bevissthetsnivået og virke sederende. Dersom dette skjer utilsiktet, kan det hevdes at smertebehandlingen er inadekvat. (Om forholdet mellom livskvalitet og livslengde, og mellom smertelindring og autonomi, se senere). Moralske og faglige dilemmaer oppstår i situasjoner der det ene ikke utelukker det andre. Dette refereres det gjerne til som ”dobbelteffekten” (123). Dobbelteffekten er definert som en handling som har to eller flere mulige virkninger, derav minst en mulig god og en eller flere dårlige (124-126). Drøftingene går ut på at de dårlige virkningene (senking av bevissthetsnivå, forkorting av livslengde, evt. avhengighet) kan forsvare de gode virkningene (lindring av smerte).

Assistert suicid og eutanasi har feilaktig vært assosiert med (for mye) smertebehandling. Disse kontroversielle temaer er ikke relevante for denne metodevurderingen.

Ansvaret

Ved for lite og for mye smertebehandling kan det reises spørsmål om ansvar. Hvem er ansvarlig for at kreftpasienter ikke får adekvat smertebehandling? Ansvaret synes i stor grad å ligge hos fagfolk, både med hensyn på kompetanse, holdninger og forskning. Tilsvarende er det et ansvar i helsevesenet som sådan (organisatorisk og administrativt) at man er bevisst på palliasjon både med hensyn på behandling og forskning. Parallelt er søkelys på smertebehandling også et helsepolitisk anliggende.

Kunnskapsmangelens etikk

At det knytter seg moralske utfordringer til faglig kunnskap kommer tydelig frem i forhold til smertebehandling av kreftpasienter. For det første er det et faglig og moralsk problem at vi har for lite kunnskap. For det andre er det utfordrende både faglig og moralsk at eksisterende kunnskap ikke brukes. I tillegg er det metodiske utfordringer knyttet til å fremskaffe god kunnskap, som har så vel faglige som moralske sider. I den grad manglende satsing på forskning er årsaken til kunnskapsmangel, så er dette også et moralsk anliggende også på helsepolitisk plan.

For lite kunnskap: Som det fremgår av innledningen, foreligger det forholdsvis lite systematisk forskning i forhold til denne pasientgruppen. I den grad liten eller ikke-systematisk kunnskap har medført tilfeldig behandling, er det selvsagt problematisk. Mange spesialister peker på for lite kunnskap om smertebehandling i grunnutdanningen (116). Andre viser til stor ulikhet i kunnskapsnivået og at disse ulikhetene i liten grad skyldes forskjeller i formell utdanning i palliativ behandling (127). I tillegg kan det hevdes at mye av forskningen innen fagfeltet foregår på områder der gevinstene synes å være marginale, mens det er mindre forskning der effektene kan være store (for eksempel opioider), og at årsaken til dette er forskningsfinansieringen (legemiddelindustrien).

Kunnskapen brukes ikke: Tilsvarende er det problematisk dersom det finnes kunnskap som ikke blir brukt. Som vi har sett, kan det være mange årsaker og grunner til dette. Uansett er det moralsk så vel som faglig utfordrende dersom man har god kunnskap om god smertebehandling for kreftpasienter som ikke blir brukt. Manglende formalisert utdanning innen palliasjon kan være en hindring i så måte.

Metodiske utfordringer: Det knytter seg en rekke utfordringer knyttet til forskning innen smertebehandling av kreftpasienter: Det finnes mange svært ulike kreftformer, pasienter har stor variasjon i behov for analgetikum, smertesituasjonen kan være ustabil, sykdommen kan utvikle seg hurtig og pasientene kan få en rekke medikamenter (polyfarmasi) (128). Smerte kan måles på ulike måter og det knytter seg utfordringer til validering av de ulike metodene. Kreftpasienter kan ha svært uensartet smerteprofil, som vanskeliggjør forskning. I den grad slike metodiske utfordringer begrenser kunnskapstilfanget er det altså en moralsk så vel som en faglig utfordring.

For den enkelte behandler synes det å være et faglig og moralsk imperativ å ha nok kunnskap om smertebehandling, å kjenne sin kunnskaps begrensning, og henvise i de tilfeller der man nærmer seg denne grensen (129). For fagfellesskapet og samfunnet som helhet synes det å være et viktig moralsk anliggende å fremskaffe nok god kunnskap om smertebehandling av kreftpasienter. I dette må man forsøke å overkomme noen av de metodiske utfordringene.

Velgjørenhet

Å veie nytte mot risiko og bivirkninger kan være utfordrende i forhold til denne pasientgruppen generelt, og i forhold til den enkelte pasient spesielt. For sårbare pasientgrupper der god kommunikasjon er vanskelig blir dette ekstra utfordrende. Usikkerhet med hensyn på utbytte og bivirkninger kompliserer ytterligere.

Rettferdighet

Det foreligger også en grunnleggende moralsk utfordring med hensyn på rettferdig fordeling av palliativ behandling generelt og smertebehandling spesielt. Det hevdes for eksempel at eldre får relativt sett dårligere oppfølging enn yngre pasienter (130). Dersom det er slikt at det er en skjevfordeling i forhold til hvilke pasientgrupper som får adekvat smertebehandling, at smertebehandling er nedprioritert som sådan eller at det er store variasjoner i hvorvidt pasienter får adekvat smertebehandling avhengig av hvor de får behandling, står vi overfor en betydelig utfordring med hensyn på rettferdig fordeling av helsehjelp.

I global sammenheng blir det også argumentert for at tilgangen til medikamenter er svært skjevfordelt i verden, og at både opplæring og bruk i stor utstrekning er påvirket av industrien (131). Dersom føde- eller oppvekststed er årsaken til at man ikke får optimal smertebehandling, er dette selvsagt moralsk utfordrende.

Pasientautonomi

Pasientautonomi står sentralt i ny helselovgiving, og synes relevant i forhold til den aktuelle pasientgruppen. I henhold til pasientrettighetsloven har pasienten rett til medvirkning (§3-1), informasjon (§3-2) som er tilpasset (§3-5) og samtykke (§4-1). For mange pasienter bidrar smerte (og årsaken til smerten) til å redusere personens autonomi. Smerte kan redusere evnen til å motta informasjon, forståelsen av situasjonen og behandlingsalternativer samt pasientens beslutningskompetanse (132). Slik kan smertebehandling i vesentlig grad bidra til å øke en kreftpasients autonomi, fordi smertereduksjon kan fjerne noen av disse hindringene (133).

Motsvarende kan en også tenke seg at smertebehandlingen, i den grad den også reduserer en persons bevissthet eller hukommelse, reduserer personens autonomi. I tilfeller der annen smertebehandling ikke fører frem, vil det å senke pasientens bevissthetsnivå (sedering) være eneste måte å lindre pasienters smerte på. Det er en stor debatt for når og hvordan slik behandling skal foregå og for hvor grensene skal gå. I Norge har vi retningslinjer for lindrende sedering (134). Denne metodevurderingen omfatter ikke sedering, men det er et område som nært knyttet til smertebehandling. Bevissthet om grenser og overganger synes å være viktig så vel for fagfolk som for publikum.

Forholdet mellom smerte og autonomi er selvsagt også relevant i forhold til samtykke med hensyn på selve smertebehandlingen. Smerte er en faktor som reduserer samtykkekompetansen og evnen til å ta imot informasjon og forstå situasjonen. Dette kan få flere følger. På den ene siden kan kreftpasienter med sterke smerter regnes som ikke-kompetente og smerten kan brukes som et argument for ikke å lytte til pasientens oppfatninger. Uavhengig av hvorvidt pasienten er autonom eller ikke, kan det hevdes at det er viktig å ta hensyn til vedkommendes verdighet.

På den annen side kan man komme i den paradoksale situasjonen at man ikke er i stand til å gi samtykke til den behandling som vil øke ens samtykkekompetanse. Mange vil gi behandling under antakelse av at pasienten vil samtykke når smerten er redusert. I de aller fleste tilfeller er dette sikkert riktig, men rent etisk er både såkalt presumert og fremskutt samtykke problematisk.

Forskningsetiske utfordringer

Utfordringen med hensyn på smertepasienters autonomi er også relevant i forhold til deltakelse i forskning. I forhold til behandling følger det av dette at det finnes en fare for underbehandling av pasienter som ikke anses som samtykkekompetente, for eksempel på grunn av smerte, demens eller liknende.

I tillegg tilhører ikke-kurable kreftpasienter en spesielt sårbar gruppe med hensyn på deltakelse i forskningsprosjekter. Fordi de er sårbare står de i fare for å kunne (mis)brukes i forskningens eller fellesskapets interesser (fellesskapets behov står over individuelle hensyn). Samtidig kan særlig beskyttelse av sårbare pasienter forhindre dem fra å delta i forskning og

fra å dra nytte av nye metoder og bidra til å få frem viktig og relevant kunnskap. Dette er et grunnleggende forskningsetisk dilemma uten enkle løsninger.

Den manglende kunnskapen om palliativ smertebehandling av kreftpasienter tyder også på en forskningsmessig prioritering, som har klare moralske aspekter. I tillegg er det problematisk at mye av forskningen på denne pasientgruppen utelater smertedimensjonen. Valg av endepunkt i forskning, med en klar prioritering av ”harde” eller ”objektive” endepunkter istedenfor smerte, er problematisk. Dersom man unnlater å inkludere forskningsspørsmål om smerte på grunn av manglende kunnskap om instrumenter for smertemåling eller generell skepsis til ”myk forskning”, er det høyst betenkelig. I den grad forskningsspørsmål og forskningsprosjekter er styrt slik at hensynet til profitt overstyrer hensynet til hva som er til beste for pasient(gruppen), er det en betydelig moralsk utfordring.

I tillegg er det problematisk dersom viktige pasientgrupper, som for eksempel barn og eldre, utelates av forskningsprosjekter (3) fordi dette gir oss mindre kunnskap om viktige målgrupper og kan resultere i inadekvat behandling av disse, fordi kunnskapen som anvendes stammer fra andre grupper.

Smerte og kultur

For smertebehandling synes spørsmålene ”hva er smerte?” og ”hvordan kan vi oppfatte/måle andres smerte?” å være relevante. Disse spørsmålene har også moralsk relevans. Svarene avgjør hva som skal behandles og hvilke behandlingsformer som er relevante. Verdens helseorganisasjon har eksempelvis anbefalt å inkludere alle typer lidelse i betegnelsen ”palliative care” (135). I så måte omhandler denne metodevurderingen bare en begrenset del av smerte i den grad den ikke inkluderer psykisk og sosial smerte.

Dersom smerte oppfattes kun som et subjektivt fenomen, vil man også kunne hevde at dens moralske appell til omverdenen generelt og til helsepersonell spesielt bortfaller.

Selv om smerte synes å være et fenomen som er felles for mennesker (og dyr), synes det å være store kulturelle forskjeller i vår oppfatning av dens betydning og hvordan vi bør handle som følge av smerte (136). Dette synes relevant i forhold til smertebehandling i et helsevesen som i stadig større grad har pasienter med ulik kulturbakgrunn. For eksempel synes det å være stor variasjon i hvor stor vekt kreftpasienter legger på å være klare (og å få informasjon) og dette synes i stor grad og være avhengig av kultur (137).

Spesielle utfordringer

Det hevdes også at smertebehandling av barn byr på spesielle utfordringer, som krever spesiell kompetanse og et større tverrfaglig engasjement (138-139). Blant annet pekes det på at en av grunnene til forsiktighet med å gi smertebehandling er frykt for avhengighet (119). Tilsvarende pekes det på at det er mange utfordringer spesielt knyttet til eldre, særlig med hensyn på pasienter som er sterkt reduserte eller der det av andre grunner er vanskelig å kommunisere med pasientene (140).

I tillegg er det moralske utfordringer knyttet til finansieringssystemet for palliativ smertebehandling (av kreft). Dersom underbehandling skyldes manglende finansiell dekning (via DRG), er dette problematisk, ikke bare økonomisk, men også moralsk. Tilsvarende er det utfordrende dersom viktige deler av effektiv behandling, slik som eksempelvis hjemmebesøk, ikke blir kompensert.

Motsvarende vil det være utfordrende dersom overbehandling var et resultat av for gode takster.

Konseptuelle utfordringer

Palliasjon er i denne rapporten definert som aktivitet med ”symptomforebyggende og/eller symptomlindrende målsetting”. I mange sammenhenger vil god smertebehandling bidra til forlengelse av livet. I enkelte tilfeller kan det dog være motsatt: Smertebehandlingen kan redusere livslengde. Hvorvidt en skal akseptere symptomlindring på bekostning av livslengde representerer en moralsk utfordring. I hvilken grad kan man akseptere en type virksom smertebehandling dersom denne kan komme til å forkorte pasientens liv? Forholdet mellom livskvalitet og livslengde reiser en rekke metodiske og moralske problemstillinger (141), som vi her bare må nøye oss med å påpeke.

Metodevurderingens etikk

I tillegg til dette er det viktig å legge merke til at denne rapporten gjør en avgrensning både med hensyn på hva som inkluderes i vurdering av metode (medikamentell behandling og strålebehandling), av effekt, i inklusjon av studier og i oppfatning av smerte. Slike valg baserer seg på normer og verdier, som er av faglig, men også moralsk, art.

Oppsummering

Det finnes en rekke moralske utfordringene knyttet til palliativ smertebehandling ved kreft. De moralske utfordringene kan være av behandlingsmessig karakter (å gi adekvat smertebehandling), av prioriteringsmessig art (palliativ versus kurativ behandling, tilstrekkelige ressurser), av kunnskapsetisk karakter (fordi kunnskapsgrunnet er så vidt begrenset), av prinsipiell art (fordi så vel smerte som smertebehandling kan redusere bevissthetsnivå og selvbestemmelse) og av forskningsetisk karakter (om det er etisk forsvarlig å forske på pasienter med uhelbredelig sykdom og kort forventet levetid).

Mer generelle utfordringer relatert til oppfatninger av hva smerte er gir seg praktiske utslag i forhold til hvordan vi skal måle og behandle smerte, samtidig som mer praktiske og eksistensielle problemer er knyttet til hvordan smerte kan endre vår personlighet og vår autonomi.

9. Juridiske aspekter

De juridiske spørsmålene knyttet til smertebehandling av kreftpasienter er i prinsippet de samme som man må forholde seg til ellers i møtet mellom pasienter og helsetjeneste.

Retten til helsehjelp

Det forligger ingen spesifikke bestemmelser som gir pasienten et eksplisitt rettskrav på spesielle former for smertelindring. Når det gjelder retten til helsehjelp i form av smertebehandling, må den utledes fra bestemmelsene om rett til nødvendig helsehjelp i § 2-1 i lov av 19. november 1982 nr. 66 om helsetjenesten i kommunene, § 2-1 i lov av 2. juli 1999 nr. 63 om pasientrettigheter (pasientrettighetsloven) og i forskrift av 1. desember 2000 om prioritering av helsetjenester og rett til helsehjelp. Det vil uten tvil være slik at smertebehandling i forbindelse med kreftsykdom i det alt vesentlige vil falle inn under retten til nødvendig helsehjelp både fra kommunehelsetjenesten og fra spesialisthelsetjenesten.

Selv om det foreligger en overordnet rett til nødvendig helsehjelp i form av smertebehandling, er det ikke mulig med hjemmel i lovgivningen å stille spesifikke krav til organiseringen av tjenestetilbudet. Det tilbudet som gis skal likevel være i samsvar med de allmenne prinsippene for ytelse av helsetjenester. Det sentrale lovgrunnlaget for ytelse av helsehjelp i det enkelte tilfellet finnes i pasientrettighetsloven og i lov av 2. juli 1999 nr. 64 om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven) (142). I forhold til smertebehandling av alvorlig syke mennesker er det særlig bestemmelsene om samtykke, medvirkning, tilpasset informasjon og faglig forsvarlighet som er av betydning. Disse skal kort omtales i det følgende.

Samtykke, medvirkning og informasjon

Pasientrettighetslovens § 4-1 slår fast at helsehjelp bare kan gis med pasientens samtykke dersom det ikke foreligger lovhjemmel eller annet rettsgrunnlag for å gi hjelpen uten samtykke. Et sentralt spørsmål i grenseflaten mellom helsefag og juss er hva som skal oppfattes som et gyldig samtykke. Dette er drøftet i spesiallitteratur (143).

Det er vanskelig å se noen situasjoner der det i forhold til voksne personer med samtykkekompetanse kan finnes rettsgrunnlag for å gi smertebehandling uten pasientens samtykke. Statens helsetilsyn har for øvrig utdypet dette aspektet i et rundskriv om lindrende

sedering datert 10. januar 2000 (144) og i en rapport om kartlegging av bruk av lindrende sedering til døende (145).

Det skal særlig bemerkes at det ikke er krav om at samtykket skal gis skriftlig (pasientrettighetsloven § 4-2). Likevel må det påpekes at forskrift av 21. desember 2000 om pasientjournal (journalforskriften) stiller krav om dokumentasjon av forhold knyttet til samtykke, jf. forskriftens § 8 bokstav j.

Før helsepersonellet kan ta stilling til om samtykke forligger, skal pasienten i henhold til bestemmelsene i pasientrettighetslovens kapittel 3 ha mottatt tilpasset informasjon (pasientrettighetsloven §§ 3-2 og 3-5) og være gitt anledning til å medvirke ved behandlingen (pasientrettighetsloven § 3-1). Særlig i forhold til pasienter med alvorlig langvarig og/eller livstruende sykdom vil også bestemmelsene i pasientrettighetslovens § 3-3 om at pasientens nærmeste pårørende skal ha informasjon om helsetilstand og den helsehjelp som gis når pasienten samtykker til det, eller forholdene tilsier det. Hvem som er pasientens nærmeste pårørende skal være journalført, jf. journalforskriftens § 8 bokstav b og pasl § 1-3 bokstav b.

Nærmere bestemmelser om hvem som har samtykkekompetanse finnes i pasientrettighetslovens § 4-3. Det er i hovedsak alle personer over 16 år. I forhold til voksne personer med alvorlig somatisk sykdom kan samtykkekompetansen bortfalle dersom vedkommende åpenbart ikke er i stand til å forstå hva samtykket omfatter. I slike tilfeller må bestemmelsene i pasientrettighetslovens §§ 4-6 og 4-8 vurderes nøye. Dette vil i mange tilfeller innebære kompliserte faglige og juridiske avveininger og spesiallitteratur bør konsulteres (146).

Vektleggingen av prinsippet om samtykke i norsk helserett er ytterligere styrket gjennom bestemmelsen i pasientrettighetslovens § 4-9 om retten til å motsette seg behandling, også når det handler om mulig livsforlengelse. Det må antas at denne bestemmelsen går foran helsepersonellens allmenne hjelpeplikt i henhold til forsvarlighetskravet (se nedenfor). Men helsepersonellet bør sette seg grundig inn i de avveininger som lovgiver har forutsatt blir gjort i tilfeller der det for eksempel er aktuelt å vurdere opphør av mulig livsforlengende behandling.

Det skal bemerkes at det for mindreårige finnes særbestemmelser om samtykke som i det alt vesentlige setter foresatte i posisjon til å gi samtykke, dog under hensyntagen til barnets egne synspunkter, jf. pasientrettighetslovens § 4-4.

Faglig forsvarlighet

Helsepersonellovens § 4 stiller opp som en grunnleggende forutsetning for all helsehjelp at den skal være faglig forsvarlig (147-148). Dette er ikke bare et krav til helsepersonellet, men også til virksomhetene, jf. hlspl § 16, kommunehelsetjenestelovens § 6-3, tredje ledd og § 2-2 i lov av 2. juli 1999 nr. 61 om spesialisthelsetjenesten m.m.

Grunnlaget for vurderingen av faglig forsvarlighet i det enkelte tilfelle tar utgangspunkt i den medisinske praksis som til enhver tid anses som godt begrunnet ut fra vitenskap og tradisjon. Kunnskapsoppsummeringer, som for eksempel medisinske metodevurderinger, må antas å være et godt utgangspunkt for vurdering av om en gitt behandling kan antas å være faglig forsvarlig. Likeledes kan råd og retningslinjer fra myndigheter og andre faglige fora tillegges vekt ved forsvarlighetsvurderingen.

Forsvarlighetsforpliktelsen kan også i visse tilfeller medføre at helsepersonellet blir påført en handlingsforpliktelse, for eksempel ved at man må fullføre en oppstartet behandling for at denne samlet sett kan anses som forsvarlig. I slike tilfeller kan det tenkes at forsvarlighetsprinsippet kan komme i konflikt med samtykkeprinsippet. Lovgivningen gir knapt noen henvisninger på hvordan slike motstridende hensyn skal avveies.

Forsvarlighetskravet betyr i praksis at helsetjenesten og helsepersonellet ikke har lov til å yte tjenester som ikke kan anses som faglig forsvarlige selv om pasienten ber om det. Dette kan være en problemstilling som ikke minst kan komme opp i forbindelse med behandling av alvorlig syke mennesker der mye er forsøkt uten å ha effekt. Selv om ikke kravet om faglig forsvarlighet kan fravikes, kan det i visse situasjoner være aktuelt for helsepersonellet å vurdere situasjonen opp mot bestemmelsene om samarbeid og samforståelse ved alternativ behandling i § 7 i lov av 27. juni 2003 nr. 64 om alternativ behandling av sykdom m.v. Også her tilrås helsepersonellet å konsultere spesiallitteratur for å ta stilling til rett handlemåte i konkrete situasjoner (149).

Økonomiske kompensasjonsordninger

Smertebehandling gitt til pasienter som er innlagt i institusjon skal slik regelverket er i dag dekket over institusjonens budsjett. Økonomisk kompensasjon for smertebehandling til den enkelte pasient utenfor institusjon er regulert gjennom lov av 28. februar 1997 nr. 19 om folketrygd med forskrifter. Hovedprinsippet er at det ikke ytes kompensasjon for vanedannende legemidler. Imidlertid gis det med hjemmel i lovens § 5-22 full kompensasjon for smertelindrende legemidler til pasienter med langtkommen, uhelbredelig kreftsykdom, både av opioider og andre analgetika (eksempelvis antiepileptika gitt som koanalgetika). Trygdeetaten gir nærmere retningslinjer om praksis i slike saker (150).

10. Generell diskusjon

10.1 Metodiske aspekter

Denne rapporten har vurdert litteraturgrunnlaget for smertelindring for pasienter med uhelbredelig kreft, og omhandler ikke alle former for smerte ved behandling av kreft. Hovedfokus har vært kreftpasienter med en inkurabel sykdom, med andre ord pasienter som er i en palliativ fase av sykdommen. Bare behandlingsmetoder begrenset til medikamenter og strålebehandling er vurdert. Smerte som følger av behandlingsintervensjoner er ikke inkludert, som f.eks. oral mukositt (slimhinneskader i munnhulen), skjelett- og tarmskader utløst av strålebehandling og cytostatika, og postmastektomismerter (smerter etter kirurgi for brystkreft).

I tillegg til egen litteraturgranskning bygger denne rapporten på tidligere publiserte systematiske oversikter med overlappende formål, nemlig å vurdere evidensgrunnlaget for smertebehandling av pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom.

Bare systematiske oversikter vurdert til akseptabel (høy eller middels kvalitet) er inkludert som litteraturgrunnlag. Systematiske oversikter gir rask tilgang til studier identifisert og vurdert av andre, samt til oppsummert/sammenstilt dokumentasjon, i samsvar med internasjonale kriterier for systematiske oversikter.

Litteratursøket er grunnleggende for at den enkelte systematiske oversikt skal omfatte studier relevante for problemstillingen. Ved å legge flere systematiske oversikter med overlappende formål og varierende inklusjonskriterier/søkestrategier til grunn, øker sannsynligheten for at all relevant litteratur blir fanget opp innenfor en definert tidsperiode.

Systematiske oversikter inkluderer oftest ikke de sist publiserte studiene på fagfeltet hvilket gjør det nødvendig å oppdatere oversiktene med nyere publisert primærlitteratur.

Oppdateringen av dokumentasjon fra inkluderte systematiske oversikter utføres ved at utredningsgruppen selv identifiserer litteratur, vurderer relevans, kvalitet og validitet av enkeltstudier, samt sammenstiller dokumentasjonen.

Spesifikke forhold ved denne rapporten

To rapporter fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) og ti Cochrane-oversikter inngår som systematiske oversikter til denne rapportens litteraturgrunnlag. Oversiktene har overlappende, men ikke identiske inklusjonskriterier med denne rapporten. Begge AHRQ-rapporter (AHRQ 35 og AHRQ 61) omhandler også pasienter med smerter i kurativ behandlingsfase, smerte som følge av palliativ behandling samt psykososiale behandlingsmetoder inklusiv fysikalsk behandling og akupunktur. Videre omfatter AHRQ-rapport 61 i tillegg til smerte også andre symptomer på kreft, som depresjon og fatigue (utmattelse). De enkelte Cochrane-oversikter har smalere problemstilling, men har likevel ikke alltid helt sammenfallende inklusjonskriterier med vår rapport.

Enkeltstudier fra inkluderte systematiske oversikter som er relevant for vår rapport, dvs. studier med relevant pasientgruppe og relevant intervensjon og som besvarer effekt på smerte, er identifisert og synliggjort i egen litteraturliste (vedlegg 3). Flere av de systematiske oversiktene har inkludert ytterligere litteratur enn det som er inkludert under egen litteraturgranskning, eksempelvis ikke-engelskspråklig litteratur, og data fra bokkapitler, møteabstrakter og upubliserte studier.

I alt ble det identifisert 273 studier, 199 relevante studier fra AHRQ-rapportene og ytterligere 74 relevante studier fra Cochrane-oversiktene. Hele 69 av studiene i Cochrane-oversiktene er publisert i tidsperioden som AHRQ-rapporten omfatter. Inklusjonskriteriene til AHRQ-rapportene skulle være brede nok til å fange opp samtlige av disse studiene. Basert på denne antagelsen har AHRQ-rapportene oversett 69 relevante studier som evaluerer smertebehandling hos kreftpasienter.

De inkluderte systematiske oversikter har vurdert og kvalitetsvurdert inkluderte enkeltstudier noe forskjellig. Både AHRQ-rapporter og Cochrane-oversikter rapporterer data fra studier i lav kvalitet på lik linje med studier av høy og middels kvalitet. Alle studier uansett kvalitetsklasse inngår i kvalitative og kvantitative (metaanalyse) sammenstillinger av samlet dokumentasjon. Metaanalyser/sammenstillinger i systematiske oversikter der studier av lav kvalitet er en del av dokumentasjonsgrunnlaget er oppsummert i vår rapport. Studier av lav kvalitet omtales under egen litteraturgranskning, men disse er ikke lagt vekt på i vår oppsummering av samlet dokumentasjon (jfr. Kunnskapssenterets arbeidsform).

Ved vurdering av kvalitet av enkeltstudier er det vår vurdering at analgetikaforbruk eller endring i analgetikaforbruk må legges til grunn ved rangering til kvalitetsklasser. Bare summen av smerteintensitet og analgetikaforbruk kan si noe om en behandlings smertelindrende effekt. Verken AHRQ-rapporter eller Cochrane-oversikter har lagt slik informasjon til grunn ved sine kvalitetsevalueringer. Det er ikke mulig å si hvor mange av studiene fra de systematiske oversiktene som i egen litteraturgranskning ville vært rangert i lav kvalitet og ekskludert fra samlesyntesen. Ved syntese av samlet dokumentasjon er det derfor viktig å være oppmerksom på at dokumentasjonsgrunnlaget fra de systematiske oversiktene og dokumentasjonsgrunnlaget fra egen litteraturgranskning kan være fremkommet noe ulikt. Til tross for at det er lagt noe strengere kriterier til grunn for denne rapporten, er konklusjonene i egen litteraturgranskning i stor grad sammenfallende med konklusjonene fra inkluderte systematiske oversikter. Foreliggende dokumentasjon peker således i samme retning for alle behandlingsmetoder som rapporten omfatter. Det er derfor betydelig sammenfall i konklusjoner mellom studiene i de ulike kvalitetskategorier.

Rapporten identifiserte 273 studier fra inkluderte systematiske rapporter og 47 studier i tidsperioden for egen litteraturgranskning (2001-2003), i alt 320 studier, som omhandler smertebehandling av kreftpasienter. Disse studiene er fordelt på hele ti behandlingsgrupper. Til tross for et stort antall studier, foreligger det bare et fåtall randomiserte kontrollerte studier av høy kvalitet. For flere behandlingsgrupper og undergrupper av disse har de eksisterende studiene for lav metodologisk kvalitet for å konkludere om effekter. Dette gjenspeiler at det generelt er vanskelig å gjennomføre effektstudier av høy kvalitet ved palliativ smertebehandling av kreft på grunn av kreftpasientenes heterogene smerteprofiler, noe som blant annet skyldes:

- svært ulike kreftformer
- variasjon i individuelle analgetikabehov
- ustabil smertesituasjon
- polyfarmasi
- progresjon av sykdom
- begrenset levetid

10.2 Behandlingsmetoder

Under diskuteres evidensgrunnlaget for effekt og eventuelle andre forhold som påvirker bruken av den enkelte behandlingsmetode.

Opioidanalgetika

Det generelle inntrykk fra alle studier er at opioider er svært effektive til å lindre smerter hos kreftpasienter, dette er også dokumentert i gamle placebokontrollerte studier. De fleste studiene har fulgt Verdens helseorganisasjons prinsipper som finnes i smertetrappen.

Opioider er det viktigste analgetikum brukt i behandlingen av kreftrelaterte smerter. Det er flere spørsmål relatert til bruk av disse medikamentene, slik som: Hvilket opioid bør være gullstandard, hvilken administrasjonsform er å foretrekke, hva er effekten av å skifte til annen administrasjonsform, hva er effekten av å skifte fra et opioid til et annet for selekterte pasienter? Beklageligvis er det svært lite dokumentasjon i spesielt sårbare grupper som barn og eldre.

Det har kommet flere opioider på markedet i Norge de senere årene. Dette kan være en fordel når man for eksempel hos pasienter bør skifte fra et opioid til et annet, men kan også være en utfordring for legen som skal ha oversikt over grunnlaget for valg av ulike opioider.

Det er hensiktsmessig at generalisten som behandler få pasienter i året blir kjent med et lite antall sterke opioider for å kunne benytte seg av dette enkelt ved oppstart, ved opptitrering, for gjennombruddssmerter og at han/hun kjenner til hvordan det eventuelt kan gis peroralt, subkutan og intravenøst.

De ulike opioidene kan ha forskjellige egenskaper mht administrering og metabolisering. Imidlertid er det ingen klare data som tyder på ett av de sterke opioidene som brukes i Norge (morfin, oksykodon, metadon, ketobemidon, hydromorfon og fentanyl) har bedre smertelindrende effekt framfor et annet når man sammenlikner grupper av pasienter. Det er heller ingen tydelig forskjell i bivirkningsprofil mellom de sterke opioidene. Morfin er godt innarbeidet i norsk medisin. Det er et preparat som er blitt bruk over lang tid, og finnes i alle administrasjonsformer. Kunnskapsgrunnlaget i AHRQ-rapportene, Cochrane-oversikter og egen litteraturgranskning konkluderer at opioid som grunnbehandling gir effektiv

smertelindring. Dette støtter Verdens helseorganisasjons og EAPC's anbefalinger om at morfin bør være førstehåndspreparatet.

Når det er sagt er det imidlertid åpenbart at enkelte pasienter får bedre effekt og færre bivirkninger av å bruke andre opioider enn morfin. Vi trenger derfor flere opioider i det medikamentelle utvalg for å kunne tilby optimal individualisering av smertebehandlingen. Dette belyser et viktig skille mellom strategiske valg og valg knyttet til behandling av enkeltindivid.

For pasienter med gjennombruddssmerter (smerter som kommer plutselig med høy intensitet men kanskje med kort varighet) kan oralt-transmukosalt fentanyl (OTFC) ha bedre smertelindrende effekt enn morfin tabletter. Fra klinisk praksis rapportert fra mange institusjoner henviser det til at, spesielt hos gamle og svært syke pasienter, har man problemer med å bruke OTFC. Her savnes utvikling av alternative behandlingstilbud.

Bytte fra et opioid til et annet (opioidskifte) har vært meget omtalt i litteraturen de siste årene. Evidensgrunnlaget for en slik strategi er generelt svakt i det ingen randomiserte studier foreligger. De fleste pasientseriene konkluderer imidlertid med at bytte fra et opioid til et annet på grunn av bivirkninger og/eller mangelfull smertelindrende effekt reduserer både bivirkningene og gir pasientene bedre smertelindring og således er en nyttig strategi. Spesialisten i smertelindring bør ha kjennskap til prinsippene omkring opioidbytte (opioid switch), bytte av administrasjonsform (switch the route) og andre behandlingsmodaliteter.

Internasjonalt er metadon det mest brukte medikamentet i forbindelse med opioidskifte. For metadon sin del har man postulert at medikamentet på grunn av NMDA-reseptor binding skulle være spesielt effektivt ved nevrogene smerter. I følge en nyere Cochrane-oversikt (2004) er det imidlertid ikke dokumentert at metadon har spesielt god effekt på nevropatiske smerter.

Metadon kan være et godt alternativ til morfin. På grunn av lang og variabel halveringstid tar det lang tid etter justering av dosen til man ser den endelige effekten og/eller bivirkninger av metadon.

På bakgrunn av ny kunnskap om genetiske forhold er det grunn til å tro at det er individuelle forskjeller i respons på opioider. Det er derfor behov for studier som sammenlikner forskjellige opioider under stabile betingelser, enten i overkryssingsstudier eller parallell design. Studiene må være dobbeltblindet for ha tilstrekkelig validitet. Det er grunn til å tro at slike studier bare vil få en adekvat utvalgsstørrelse innefor en akseptabel tidsramme dersom flere sentre deltar.

Det er videre behov for avklaring av om det er fordeler med plasterformuleringer versus orale doseringsformer, og dokumentasjon/utvikling av metoder for behandling av gjennombruddssmerte. Det er av vital betydning at man bruker validerte måleinstrumenter og enhetlig rapportering slik at fremtidige studier kan inngå i en større sammenheng i metaanalyser.

Ikke-opioid analgetika

Medikamentell smertebehandling tar vanligvis utgangspunkt i Verdens helseorganisasjons smertetrapp. I henhold til smertetrappen skal tilstander med moderat smerte behandles med paracetamol eller et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID-preparat). NSAIDs er av og til forbundet med alvorlige bivirkninger og risikoen for disse øker med alderen. Paracetamol har en meget gunstig bivirkningsprofil, selv om dokumentasjonen ved kreftrelatert smerte i denne litteraturgjennomgangen, er mangelfull. Imidlertid har paracetamol vist effekt hos kreftpasienter i en nylig publisert studie (87). Videre er paracetamols smertelindrende effekt dokumentert ved andre smertetilstander enn kreft og er på samme nivå som NSAIDs.

Ved mangelfull effekt eller økende smerter kan det legges til opioider. Det har vært reist spørsmål om trinn to i Verdens helseorganisasjons smertetrapp bør utgå (hvor man benytter et såkalt ”svakt” opioid før man går over til et ”sterkt” opioid). Foreliggende data gir liten støtte til smertetrappens trinn 2. Man vil derfor ha nytte av å studere paracetamol, NSAIDs eller opioider som førstevalg ved kreftsmerte. Fremtidige studier bør også designes for å besvare smerteeffekt/-bivirkningsprofil av ulike NSAIDs versus annet NSAIDs, versus paracetamol, og versus kombinasjonen kodein-paracetamol. Dette krever randomiserte kontrollerte studier av høy kvalitet med tilstrekkelig statistisk styrke. Studiene bør ha lengre varighet enn det som tradisjonelt har vært vanlig ved effektvurderinger av NSAIDs i kreftpopulasjoner. For at

dokumentasjonen skal bli sammenliknbar, må studiene benytte validerte måleinstrumenter/skalaer på effektmål, og rapportere disse systematisk og presist.

En annen aktuell problemstilling vil være å studere om pasienter som f.eks har startet med paracetamol skal få tillegg av svakt eller sterkt opioid som neste trinn, evt kan man også ha en NSAID-arm. En slik studie måtte ha en viss varighet, ikke minst med NSAIDs for å kunne si noe om bivirkninger i denne populasjonen.

Bruk av koks-2 hemmere er ikke avklart i lindrende smertebehandling av kreftpasienter. Det har dessuten i den siste tiden blitt vist en signifikant og doseavhengig risikoøkning for kardiovaskulære sykdom ved bruk av disse medikamentene. Australske, europeiske og amerikanske legemiddelmyndigheter har nylig gått ut med anbefalinger som i realiteten innebærer store restriksjoner i bruken av koks-2-hemmere. Det er velkjent at tradisjonelle ikke-steroide antiinflammatoriske midler kan gi både nyresvikt, hypertensjon og hjertesvikt (151). Paracetamol har en gunstigere bivirkningsprofil.

I klinisk hverdag ser vi at noen pasienter tilsynelatende responderer, mens andre ikke responderer på behandlingen med NSAIDs. Det er en utfordring i klinisk praksis og forskning å kunne identifisere såkalte respondere.

Adjuvante analgetika

Det er svært få gode studier som rapporterer smertelindring av adjuvante analgetika hos kreftpasienter. Det finnes imidlertid tallrike studier i andre pasientgrupper som dokumenterer effekt ved ulike smertetilstander (152,153). Mange av disse smertetilstandene finnes også hos kreftpasienter. Man bør imidlertid være forsiktig å ekstrapolere data direkte fra andre sykdomstilstander til kreftpasienter som ofte har en sammensatt lidelse med betydelig patofysiologisk forandring.

Flere studier rapporterer smertelindrende effekt gjennom en opioidsparende effekt (nedsatt forbruk av morfin eller andre opioider). Det at et adjuvant medikament gir en opioidsparende effekt i seg selv trenger ikke være relevant i klinisk praksis, med mindre det å ta mindre morfin samtidig gir mindre bivirkninger. Slik informasjon er mangelfullt rapportert i den identifiserte litteraturen.

Antidepressiva

Svært få kliniske studier er gjort som viser god effekt av antidepressiva som adjuvante analgetika hos kreftpasienter. Antidepressiva gir imidlertid betydelige bivirkninger som tretthet, tendens til forvirring og munntørrehet. Disse bivirkningene kommer i tillegg til bivirkninger av andre medikamenter, eksempelvis opioider. Mange pasienter avslår derfor behandling med antidepressiva som adjuvante analgetika. Effekt og bivirkninger er selvsagt doseavhengig. Et stort antall kontrollerte og ukontrollerte studier hos pasienter som ikke har kreft viser imidlertid tricykliske antidepressivas analgetiske potensial (152). Mange av de undersøkte smertesyndromene er relevante for kreftpasienter. Dette kan gi grunnlag for å vurdere antidepressiva som adjuvant analgetikum hos den enkelte kreftpasient, selv om dokumentasjonen er begrenset.

Antikonvulsiva

Bare en studie av antikonvulsiva i behandlingen av kreftpasienter tilfredsstilte våre inklusjonskriterier. Sett i lys av den utstrakte bruken av antikonvulsiva, spesielt på nevropatisk smerte, er det betenkelig at dokumentasjonen er så mangelfull. Men det er flere studier hos pasienter med ikke-kreftsmerte som dokumenterer antikonvulsivas analgetikas potensial. Sannsynligvis kan kreftpasienter også dra nytte av disse egenskapene. Men det trengs både bedre studier av ulike antikonvulsiva, og studier som sammenlikner forskjellige antikonvulsiva med hverandre og med antidepressiva.

Antiepileptika (virker antikonvulsivt) er i bruk til kreftpasienter som har en komponent av nevropatisk smerte i smertebildet. Nyere prevalensstudier fra Norge tyder på at denne medikamentgruppen brukes i for liten grad når kreftpasienten har nevropatisk smerte (17).

Kortikosteroider

Kortikosteroider har flere potensielle indikasjoner i palliativ behandling og brukes i stor utstrekning i klinikken. De fleste rapporter er anekdotiske, selv om det finnes flere kontrollerte studier i andre pasientgrupper som klassifiserer kortikosteroider som ”multipurpose analgetics”. Bivirkninger og toksisitet kan være betydelige og disse ulempene må veies mot fordelene. Til tross for den svært mangelfulle vitenskapelige dokumentasjonen på denne medikamenttypen, kan man ut i fra klinisk praksis si at det er et nyttig medikament på mange indikasjoner, inklusiv en rekke smertetilstander. Medikamentet er derfor i utstrakt bruk hos pasienter med kort forventet levetid, både ved norske og internasjonale palliative

enheter. Det finnes ikke dokumenterte data på forskjell i effekten for ulike kortikosteroider, blant annet i analgetisk potensial, eller studier som gir grunnlag for å vurdere dose-responsforhold og langtidseffekter.

NMDA-antagonister

Studier på effekt av ketamin konkluderer med at ketamin kan lindre vanskelige smerter. Dette stemmer godt overens med det kliniske inntrykket.

Cytostatika og hormoner

Det foreligger ingen dokumentasjon på den smertelindrende effekten av ulike cytostatika- og hormonregimer versus ingen behandling. Alle identifiserte studier sammenlikner smertelindrende effekt av ulike cytostatika-/hormonregimer inklusive kombinasjonsregimer med annen behandling. Mens kombinasjonsbehandling med cytostatika har vist effekt på smerte ved bestemte kreftsykdommer, er foreliggende dokumentasjon på smertelindrende effekt av hormoner ikke entydig. Pasienter som responderer på cytostatika/hormonbehandling opplever imidlertid ofte bedring i allmenntilstand og tilbakegang av ulike fysiske plager, hvorav smerte er en.

Studier som vurderer effekten av palliativ behandling med cytostatika og hormoner har som oftest objektive effektmål som tumorrespons og levetid, mens opplysninger om behandlingens symptomlindrende effekt ofte er mangelfull. Smerte er ofte et av symptomene som evalueres i livskvalitetsmålinger. Studier der smerte inngår i livskvalitetsmålinger eller i andre ”forkledning” fanges vanskeligere opp i systematiske litteratursøk på smerte. Dette gjenspeiler AHRQ-rapportene som i en tidsperiode på over 30 år har relativt få referanser, og som har oversett noen relevante arbeider (154-156).

De identifiserte studiene mangler ofte tilleggsopplysninger om analgetikaforbruk. Av den grunn er det med dagens krav til dokumentasjon vanskelig å trekke konklusjon om den smertelindrende effekten av behandlingen.

Det kan synes som dokumentasjonen og vektlegging av symptomlindring er bedre for tumorgrupper hvor cytostatika/hormoner gir liten gevinst i levetid, for eksempel ved lunge-, bukspyttkjertel- og prostatakreft.

Bisfosfonater

Kunnskapsbasen i forhold til bisfosfonaternes analgetiske effekt er liten. De fleste studier om bisfosfonater er ikke primært designet til å undersøke smerte. Smerteintensitet og analgetikaforbruk er ofte ikke rapportert (godt nok) til å fremskaffe effektmål på smertelindring. Når denne medikamentgruppen skal vurderes, er det også et problem at det er få gode studier som sammenlikner et bisfosfonat med placebo/åpen kontroll, et bisfosfonat mot et annet bisfosfonat eller annen behandling (aktiv kontroll), eksempelvis cytostatika. Videre brukes det ulike vurderingsverktøy for å måle smerte, det er ikke alltid pasienten selv som rapporterer smerte, og det sammenliknes ulike medikamenter (bisfosfonater) hos pasienter med ulike diagnoser. På grunn av denne heterogeniteten er det vanskelig å gjennomføre metaanalyser.

Samlet dokumentasjon fra denne litteraturgjennomgangen indikerer at bisfosfonater har en positiv effekt på smerte etter ca. 12 uker behandlingstid. Resultatene viser at hyppigheten av skjelettrelaterte hendelser (inkludert bensmerte) reduseres med 25-40% (samlet sett i forhold til alle kreftdiagnoser undersøkt). Spørsmål om bisfosfonater har sammenliknbare effekter eller om noen preparater gir bedre smertelindring enn andre er ikke avklart. Bivirkninger ved bruk av bisfosfonater er generelt milde. Behandlingen har ingen effekt på overlevelse.

Medikamentgruppen er ikke førstevalg ved smerter ved skjelettmetastaser, men brukes som koanalgetika i situasjoner der analgetika og/eller strålebehandling ikke er tilstrekkelig. I Norge i dag er ikke smertebehandling en godkjent indikasjon for bisfosfonater, men er registrert med indikasjon osteoporose, tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser. Dette er også stort sett i tråd med bruk i praksis, selv om bisfosfonater også blir prøvd ut som smertelindrende prinsipp. Mange av de pågående studiene er designet for også å dokumentere omfanget og varigheten av smertelindring.

Intraspinale og epidurale analgetika

Det er svært få gode studier som har analysert smertelindrende effekt av intraspinale og epidurale analgetika hos kreftpasienter. De fleste kontrollerte studiene er gjort hos pasienter med postoperative smerter. Lang klinisk erfaring tilsier imidlertid at epidural og intraspinal smertelindring har god effekt ved kreftsmarter hos bestemte pasientgrupper.

Som følge av begrenset dokumentasjon på effekt av denne behandlingen hos kreftpasienter, blir det et viktig spørsmål om resultater fra studier i én pasientgruppe kan overføres på en helt annen pasientgruppe, selv om fellesnevneren er smerte. Det er flere forhold som skiller kreftpasienten med kroniske smerter fra en pasient med akutte (postoperative) smerter. Kreftpasienten vil vanligvis trenge smertebehandling over lang tid, noe som kan øke faren for komplikasjoner både med hensyn til infeksjoner og tekniske problemer med epidural-/spinalkatetrene og med hensyn til toleranse/bivirkninger av medikamentene. Oppfølgingen av pasienter med denne behandlingen i en hjemmesituasjon krever en lokal infrastruktur med kompetanse og ressurser.

Samtidig har enkelte kreftpasienter sterke smerter der man ikke kommer til mål med konvensjonell smertebehandling, det vil si behandling på alle trinn av smertetrappen samt vanlig onkologisk og kirurgisk behandling. I disse tilfellene er det viktig å kunne tilby pasientene såkalt invasiv smertebehandling som for eksempel epidural og intraspinal infusjon av medikamenter.

De inkluderte randomiserte kontrollerte studiene viser at både intraspinal og epidural smertelindring lar seg gjennomføre hos langt de fleste kreftpasienter og at denne behandlingsformen kan ha god effekt. Imidlertid kan det være vanskelig å selektere de riktige pasientene til denne behandlingsformen. De fleste studiene har inkludert pasienter med såkalte refraktære smerter der man ikke har kommet til mål med mer konvensjonell smertelindring. Dette er også vanlig praksis ved lindrende smertebehandling av kreftpasienter. Selektering av pasienter til intraspinal og epidural analgetika er basert på klinisk erfaring. Samlet vurdering av dokumentasjonen fra kontrollerte studier gir dessverre ikke ny informasjon om hvorledes dette kan gjøres på bedre måte.

Den praktiske administrasjon av medikamentene kan skje via et epidural eller spinalkateter, ved hjelp av enkeltdoser eller kontinuerlig infusjon, via kateteret gjennom et filter eller via en implanterbar pumpe. Flere smerteklinikker har den senere tiden valgt å bruke spinalkateter fremfor epiduralkateter hos kreftpasienter med langvarige smerter. Det finnes et teoretisk rasjonale og empirisk grunnlag for dette valget. Vi har imidlertid ikke funnet randomiserte studier som spesifikt sammenligner disse to teknikkene over tid med hensyn til effekt og komplikasjoner.

Det er en rekke medikamenter og medikamentkombinasjoner som er brukt ved intraspinal/epidural smertelindring. I Norge er erfaring for at en kombinasjon med et opioid pluss lokalanestetika vanlig gir god effekt ved postoperative smerter, og denne kombinasjonen brukes også i stor grad ved kreftsmarter. Vi har imidlertid ikke identifisert randomiserte studier som spesifikt sammenlikner de ulike medikamenter og medikamentkombinasjoner. Dette er en dagsaktuell problemstilling, og det er et stort behov for studier på kreftpasienter.

Nevrolytiske blokader

Dokumentasjonsgrunnlaget av nevrolytiske blokader er begrenset. En placebokontrollert randomisert studie (høy kvalitet) samt en pasientserie (middels kvalitet) på ytterligere en blokadeteknikk rapporterer smertelindrende effekt av behandlingen. Alle randomiserte studier som rapporterer positiv effekt av nevrolytiske blokader mot aktiv kontrollgruppe er rangert til lav kvalitetsklasse slik at det ikke er avklart hvilken blokadeteknikk eller hvilket medikament som er best. En samlet vurdering tyder på at nevrolytiske blokader bør vurderes hos pasienter med kreft i eller i nærliggende område av bukspyttkjertelen som har smerter som ikke lar seg lindre på annen måte. Det er heller ikke avklart hvorvidt alle som blir operert for kreft i bukspyttkjertelen burde få nevrolytisk blokade for å forebygge smerter.

Behandling med nevrolyse er ikke en tradisjonell medikamentell smertebehandling, fordi behandlingen destruerer nervene som leder smerter. Å lage kliniske studier for ulike invasive prosedyrer er en betydelig utfordring, spesielt med hensyn til å randomisere til placebokontrollgruppe, men også med hensyn til alternative behandlingsformer. Ideelt sett burde man gjøre en ”dobbel-dummy” type studiedesign for å vurdere om nevrolytiske blokader har effekt (pga en viss placeboeffekt ved å gjøre en form for intervensjon), men dette er vanskelig å gjennomføre også av etiske årsaker. Det finnes heller ikke dyremodeller som er relevante for utprøving av invasive teknikker relatert til forventet klinisk effekt hos mennesker med kreftsmarter.

Nyttevurderingen av nevrolytiske blokader er derfor i stor grad basert på klinisk erfaring og støttet av anekdotiske meddelelser, men dessverre i mindre grad på kunnskapsbasert medisin. Vi må fortsette å gi behandling til kreftpasienter med sterke smerter, også med behandlingsstrategier som erfaringsmessig kan gi effekt og spesielt der hvor konvensjonell behandling svikter. Nevrolytiske blokader må imidlertid aldri betraktes som en isolert

behandlingsform, men som en komponent i en større behandlingsstrategi. Invasive teknikker bør likevel spille en rolle i behandling av kreftsmertter og dette gjelder også nevrolyse.

En nevrolytisk blokada som er irreversibel, kan bare imidlertid rettferdiggjøres hvis det er en rimelig forventning at behandlingen vil virke over tid, sammen med mangel på andre behandlingsalternativer. Det dreier seg om et relativt lite antall pasienter hvor indikasjon for nevrolytisk blokada er til stede, noe som tilsier at behandlingen burde utføres på få sykehus og som dermed kan opparbeide spesiell kompetanse både med hensyn til utvelgelse av pasienter og teknisk gjennomføring.

Det har vært hevdet at denne metoden kan være økonomisk gunstig i forhold til andre invasive metoder som epidural og spinalkateter. Selv om det teoretisk kan tenkes at en enkel blokada krever mindre kostnader og oppfølging enn behandlingsopplegg med kontinuerlig medisinerer gjennom epidurale eller spinale katetre, finnes det ingen dokumentasjon for dette. Det har videre vært hevdet at denne behandlingen kan gi lengre overlevelse og dette støttes i en studie (157). Dette er ikke bekreftet av andre.

Ekstern strålebehandling

Strålebehandling har bred plass i den generelle onkologiske behandling og er, nest etter kirurgi, den viktigste behandlingsmodaliteten for å kurere kreftpasienter. Mange pasienter som får strålebehandling ved norske kreftavdelinger, får dette som en palliativ behandling, med smertefulle skjelettmetastaser som den hyppigste enkeltindikasjon. Om lag halvparten av strålebehandlingskapasiteten går med til å gi fraksjonert strålebehandling med kurativt siktemål. De fleste pasienter som får palliativ strålebehandling kan direkteinnstilles på simulator og får enten engangsbehandling (8 Gy x 1) eller to ukers behandling (3 Gy x 10).

Strålebehandling av smertefulle skjelettmetastaser er en effektiv palliativ behandling. Ca 1/3 av pasientene som er med i klinisk kontrollerte studier rapporterer fullstendig smertelindring, mens opp mot 2/3 rapporterer god smertelindring. Ingen av de publiserte randomiserte studiene sammenliknet strålebehandling mot ubehandlet gruppe/placebo. Dette anses ikke som etisk mulig å gjennomføre fordi effekten av strålebehandling er såpass overbevisende og at det vil være vanskelig å tilby pasienter placebo eller kun beste tilgjengelige behandling (best-supportive-care).

Det har i mange år vært en underkapasitet i vårt tilbud av strålebehandling i Norge. I de senere årene har man gjennom en betydelig satsing nesten doblet kapasiteten. Dessverre er det fortsatt slik at mange kreftpasienter i palliativ fase av sykdommen må vente uforholdsmessig lenge før de får smerte- eller symptomlindrende strålebehandling.

Skjelettmetastaser er den enkelttilstanden som oftest er årsak til sterke smerter hos kreftpasienter, og det har lenge vært diskutert hvordan disse bør behandles med stråling. Diskusjonen har gått på om en enkelt behandling med høy stråling (8 Gy x 1), såkalt ikke-fraksjonert behandling, er like effektiv som daglig behandling over to uker (ti behandlinger i ukens fem virkedager) med lavere dose per gang (3 Gy x 10), såkalt fraksjonert behandling. Gjennom vår systematiske gjennomgang av oversikter og nyere litteratur, har vi konkludert med at én behandling synes å være like effektiv som ti behandlinger for å lindre smerter. Pasienter som får en behandling vil imidlertid ha et noe hyppigere behov for re-bestråling enn de som får flere behandlinger. Det er også data som tyder på at frakturforekomsten er noe hyppigere hos pasienter som får en behandling sammenliknet med de som får flere behandlinger. Dokumentasjonen støtter at generelt sett bør standardbehandlingen være en fraksjon, men i selekterte tilfeller, spesielt hos pasienter med lite utbredt sykdom og lang forventet levetid, bør man vurdere å tilby fraksjonert behandling. Dokumentasjonen avklarer ikke den minste totale dose som effektivt lindrer smerte. Det er behov for flere studier for å kunne gi definitive behandlingsanbefalinger.

Den økonomiske analysen vi presenterer viser at ti fraksjoner koster i størrelsesorden ca åtte ganger så mye som det å gi pasientene en fraksjon.

Organisatoriske endringer der ikke-fraksjonert strålebehandling utført poliklinisk anvendes som rutine, vil kunne frigjøre strålingskapasitet til både kurativ og palliativ strålebehandling.

Radiofarmaka

Foreliggende dokumentasjon viser at bensøkende radiofarmaka har effekt på smertefulle skjelettmetastaser, men det er ikke dokumentert smertelindrende effekt uten at analgetikaforbruket samtidig øker. Pasienter med prostatakreft utgjør den største pasientgruppen i de inkluderte studiene. Smertelindrende effekt av radiofarmaka er derfor først og fremst moderat dokumentert ved prostatakreft med utbredte skjelettmetastaser. Litteraturen er mer sparsom og sprikende ved brystkreft. Bruk av radiofarmaka viser en

betydelig hyppighet av alvorlig bivirkninger som leukocytopeni og trombocytopeni, særlig hos pasienter som nylig har fått cytostatika.

Det er grunn til å tro at pasientene i de kliniske studier er selekterte. Dette fordi den vanlige vurdering hos erfarne klinikere er at særlig strontium, men også samarium har en uforutsigbar hematologisk toksisitet. Behandling med bensøkende radiofarmaka kan vanskeliggjøre senere behandling med cytostatika. Forutgående behandling med cytostatika (særlig hos pasienter med brystkreft) og ekstern strålebehandling mot større deler av det aksiale skjelett, kan gjøre toleransen for radiofarmaka mindre. Indikasjonene for behandling med radiofarmaka er derfor en spesialistoppgave.

Nødvendigheten av å ha en tverrfaglig tilnærming må understrekes, inklusive en nukleærmedisinsk avdeling for best å kunne selektere pasienten basert på diagnostisk skjelettscintigrafi og praktisk gjennomføring av behandlingen. Et tverrfaglig team må omfatte både onkolog, smertelege, radiolog og nukleærmedisiner. Bensøkende radiofarmaka er i dag først og fremst et nisjepreparat til pasienter med gode benmargsreserver og utbredte, smertefulle skjelettmetastaser som er diagnostisert som osteoblastiske på skjelettscintigrafi.

Kostnadene for behandling med bensøkende radiofarmaka er høyere enn ekstern strålebehandling. Logistisk er det videre en del utfordringer knyttet til forsendelse, administrasjon og de strålehygieniske aspekter. Det er også en barriere for riktig anvendelse av radiofarmaka at det kreves en erfaren nukleærmedisinsk avdeling som bare finnes ved de større regionsykehus. Bruk av radiofarmaka forutsetter nukleærmedisinsk kompetanse. Dette begrenser behandlingen til de store sykehusene.

Vi kjenner ikke til noen pågående studie som direkte sammenlikner de ulike bensøkende radiofarmaka. Et nytt radiofarmasøytikum (Alpharadin) basert på radium-223 (alfa-partikler med kort rekkevidde) er utviklet i Norge og under klinisk utprøving (99-100).

10.3 Forskning

En av grunnpilarene i moderne medisin er forskning. Forskning kan gi kunnskap om basalbiologiske mekanismer (grunnforskning), eller på en annen side gi kunnskap om hvilke

behandlingsformer som bør anbefales til bruk i klinisk praksis (anvendt klinisk forskning). Forskning kan også ligge mellom disse to ytterpunkter, eller man kan ha et tett samarbeid mellom basalforskere og grunnforskere (translasjonsforskning).

Dersom forskningsresultatene skal kunne anvendes i klinisk praksis må de være valide (gyldige) for den aktuelle kliniske problemstilling og for den aktuelle pasientgruppen.. Man kan derfor sette spørsmålsteget ved gyldigheten av å bruke resultater, for eksempel fra bruk av adjuvante analgetika utprøvd hos pasienter med kronisk ikke-maligne lidelser til pasienter med kreft og kort forventet levetid.

Kliniske studier vil ofte danne en akkumulert kunnskap over tid. De senere årene har studier utført på samme pasientpopulasjon med de samme eller tilnærmet like behandlinger blitt sammenstilt i metaanalyser. En forutsetning for å kunne utføre denne type analyser er at man har brukt samme effektmål. I palliasjonsforskning og smerteforskning vil nesten alltid effektmålet være av subjektiv karakter. Også når man bruker denne type effektmål må man benytte det samme i gjentatte studier for å kunne utføre en metaanalyse. Det finnes i dag et uttall måter å måle smerteintensitet på og det er ingen nasjonal eller internasjonal konsensus om hvordan dette bør gjøres, verken i forskning eller i klinisk praksis.

En annen forutsetning for å sammenlikne resultater mellom studier er at pasientpopulasjonen er klart og tydelig definert. Dette er det heller ingen enighet om hvordan man bør gjøre i palliasjon. Begge disse forholdene gjør at man har små muligheter til å benytte akkumulert vitenskap i den kliniske palliative praksis, inklusiv smertebehandling.

Det har i mange år vært diskutert intenst i de klinisk palliative miljøene om det er etisk forsvarlig å inkludere kreftpasienter med langtkommen kreft og kort forventet levetid i de kliniske studier. Nyere kunnskap har imidlertid vist at disse pasientene er sterkt motivert for å delta i denne type studier, at de finner det verdifullt å delta, og at dersom studiene er designet på en fornuftig måte, takker de fleste ja til å delta. Det er også internasjonal konsensus om at de samme etiske retningslinjer som vil gjelde for klinisk forskning i sin alminnelighet, også er gyldige for pasienter i en palliativ fase av sin sykdom.

I denne systematiske gjennomgangen er det et allment trekk at man ikke har kunne utføre metaanalyser, fordi man ikke har brukt samme mål på smerte og/eller at pasientpopulasjonen

ikke er klart nok definert. Videre er de fleste enkeltstudiene små, de har ofte en svak design og oppfølgingstiden er ofte kort. Alle disse forholdene peker i retning av behov for mer kunnskap. Dette er også konklusjonen i en nylig publisert britisk rapport om temaet (158).

11. English summary

Background

The majority of cancer patients with advanced disease have pain. Pain severely impairs health-related quality of life and is the most feared symptom in cancer patients. The quality of palliative treatment of cancer-related pain depends both on knowledge and competence of the health care workers involved, as well as on organisational aspects including a well-developed health services and well-functioning collaboration among health personnel at the different treatment levels. International research as well as national reports emphasize the potential for improving pain therapy for cancer patients in the palliative phase by means of improving all three factors: knowledge, competence and health services organisation.

Objective

The main objective was to conduct a systematic review to evaluate the best available evidence on the analgesic efficacy of medication and radiotherapy in the palliative cancer patient. In addition, economical, organisational, ethical and juridical aspects of these treatment methods, with particular reference to the Norwegian healthcare system, were evaluated.

The report focused on pain caused by the cancer disease itself, i.e. pain due to tumour growth. The main outcome of the systematic review was pain relief, whereas treatment-related side effects were secondary outcomes.

Methods

An interdisciplinary review team performed a health technology assessment according to internationally approved principles by doing a systematic review of the published literature.

This systematic review was based on two evidence reports from Agency for Healthcare Results and Quality (AHRQ, USA) focusing on the management of cancer pain published in 2001 and 2002, ten Cochrane reviews covering the topic, and an additional 47 Medline-recorded studies reporting on cancer pain treatment published between 2001 and 2003 (not included in AHRQ). We selected randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses reporting on cancer pain treatment, however comparative case series were included for treatments where studies of higher evidence level were lacking (switch the opioid and/or switch the route, pain palliation of children, invasive procedures). Two reviewers assessed

each publication according to criteria defined by protocol for evaluating relevance, quality, and validity.

The two AHRQ reports and the 10 Cochrane reviews include a total of 258 relevant RCTs (of which 253 RCTs were published no later than 2000, the year before our own literature search and assessment). The references to these studies are shown in Appendix 3.

The literature identified in the time period 2001-2003 was assessed stepwise. Among 1326 abstracts identified, 85 were read as full text articles, and 47 studies were critically assessed as relevant publications (one meta-analysis, 37 RCTs and 9 case series). The relevant studies were systematised in three subgroups according to the quality of the study design in question and the validity of the results: high, moderate and low. In order to be rated as acceptable (high or moderate quality), studies had to: i) report effect estimates of pain relief assessed with a validated and widely acknowledged pain assessment tool (defined as a method able to convert a subjective pain experience to a unit of measure on a scale, for example VAS/NRS scale), ii) systematically report pain relief in the whole patient group (independent of whether pain is a primary or secondary outcome in the study), and iii) simultaneously report the consumption or change in consumption of analgesic (as pain relief is the sum of pain intensity and analgesic consumption). Of the 47 included studies, 30 studies (one meta-analysis, 24 RCTs and 5 case series) were rated as high and moderate (acceptable) quality, the remaining 17 studies as low quality. Evidence tables of studies of high and moderate quality and characteristics of studies of low quality are shown in Appendix 5 (in English).

The collected documentation (from AHRQ reports, Cochrane reviews and our own literature assessment) was a total of 300 studies, which were synthesized using qualitative methodology.

Main results

The results were summarized according to the following ten treatment categories:

Opioid analgesics

Opioids are effective in relieving moderate to severe cancer pain. No specific opioid drug has been shown to have greater analgesic efficacy, and the side effects profile of the different drugs have not been shown to be different. Morphine is generally accepted the drug of choice,

however, its position is being challenged by the introduction of other opioids such as oxycodone and hydromorphone. There are data indicating that the combination oxycodone-morphine is more effective than morphine alone. No differences in analgesic efficacy of different formulations (e.g. immediate-release versus sustained-release) and routes of administration (e.g. oral versus rectal) have been demonstrated. Still, some formulations and routes of administration have advantages in certain patient groups. There are data indicating that oral-transmucosal fentanyl is more effective for breakthrough pain than immediate-release morphine. Switching opioids and/or administration route is an adequate clinical manoeuvre for improving pain palliation or reducing side effects both in adults and children.

Non-opioid analgesics

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective in relieving moderate cancer pain. There has not been shown any difference in analgesic efficacy or side effects of different drugs. The analgesic efficiency of the combination NSAIDs and weak opioids is not different from NSAIDs alone. The coadministration of NSAIDs to strong opioids has an opioid dose-sparing effect, but there is no evidence that this combination reduces side effects due to opioid use.

The documentation of the analgesic efficacy of paracetamol on cancer-related pain is sparse. Most studies have analysed paracetamol in combination with other analgesics. Available data do not give any information of the analgesic effect that paracetamol provides on its own. Paracetamol's pain relieving effect has, however, been documented in other pain conditions than cancer and is as effective as NSAIDs.

Adjuvant analgesics

It is not possible from the available documentation to conclude whether adjuvant analgesics give an additive pain relief gain beyond the treatment effect obtained with standard analgesics. No adjuvant drug has been shown to have greater analgesic efficacy than others. Based on the existing data it is not possible to conclude whether analgesic efficacy is different among specific drug groups (e.g. antidepressive agents, anticonvulsants, corticosteroids or NMDA-antagonists). Pain relieving effect of adjuvant analgesics has, however, been documented in other pain conditions than cancer.

Chemotherapy

It is unclear whether palliative chemotherapy causes pain relief beyond the analgesic effect obtained with standard analgesics. There has not been shown any difference in analgesic efficacy between various chemotherapeutic agents or chemotherapeutic regimens.

Combination regimens with chemotherapeutic agents and corticosteroids or external radiation therapy seem to have better analgesic efficiency on certain cancer diseases than regimens without chemotherapeutic agents.

Hormones

It is unclear whether hormonal therapy causes pain relief beyond the analgesic effect obtained with standard analgesics. There has not been shown any difference in analgesic efficacy between different hormones/hormonal regimens or between hormonal regimens versus other medications.

Bisphosphonates

There is evidence to support that bisphosphonates provide an additive analgesic effect beyond the treatment effect obtained with standard analgesics. Current data indicate that bisphosphonates have a weak or moderate effect on bone pain after 4-12 weeks of medication. Whether certain bisphosphonates are more effective in reducing bone pain than others is not clarified.

Intraspinal and epidural analgesics

Intraspinal and epidural analgesics are both effective in relieving cancer pain in selected patients. Available documentation does not clarify whether this route of administration is more effective in relieving pain than other administration routes. There is no evidence of any difference in analgesic efficacy between various intraspinal/epidural analgesics or combinations and various categories of administration route (intraspinal versus epidural, continuous infusion versus bolus doses, catheter versus implantable pump). Pain relief by intraspinal and epidural administration of analgesics is feasible for most cancer patients.

Neurolytic blockades

Treatment with neurolytic blockades is effective in relieving pain due to cancer in the area of the pancreatic gland. Available documentation does not clarify whether neurolytic blockades are more effective in relieving pain than conventional pain treatment with opioids and

NSAIDs. Also, current data are inconclusive regarding possible effect differences between various blockade techniques or between various medications (volume and concentration).

External radiation therapy

External radiotherapy is effective in relieving cancer pain due to bone metastases. Available documentation, however, does not clarify whether this treatment effect is obtained without any change in the consumption of analgesics. Current data is too restricted for making conclusions about possible effect differences between external radiation therapy and radionuclides or medications. Data indicate that single dose (unfractionated) radiation is as effective as fractionated radiation on bone pain. That is, short courses of palliative radiotherapy with higher doses yield results that are similar to those of longer courses that provide a lower dose per treatment. The re-treatment rate and pathological fractures seem to be more frequent in patients receiving unfractionated radiation. The minimal total dose of radiation that relieves pain has not yet been determined.

Radionuclides

Radionuclide therapy is effective in relieving cancer pain due to bone metastases. Evidence is, however, too sparse to conclude whether pain reduction after radionuclide therapy is a result also of simultaneous changes in consumption of analgesics. Radionuclide therapy is as effective as external radiation therapy. Available data are inconclusive regarding possible effect differences between radionuclide therapy and bisphosphonates, as well as between different radionuclides.

Comments

RCTs of cancer pain control often enrol few subjects, have low methodological quality and involve heterogeneous interventions and outcome measures assessed by different pain assessment tools. This review demonstrates that a significant body of research has failed to produce a clear answer to key questions in the management of cancer pain. The heterogeneity of existing trials precludes meta-analyses for most sub questions. Future trials of cancer pain relief would benefit from common criteria for the reporting of pain response, thus improving the comparability and thereby allowing for meta-analyses.

12. Referanser

Studier som er inkludert som litteraturgrunnlag er systematisert i forhold til behandlingsgruppe, studiedesign og studiekvalitet (se parentes for aktuelle referanser).

1. Bruk av palliativ kirurgi i behandlingen av kreftpasienter. SMM-rapport Nr. 8/2003. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2003. (<http://www.kunnskapsenteret.no/filer/Rapport8-03.pdf>)
2. Kreft i Norge 2003. Oslo: Kreftregisteret, 2003.
3. Norges offentlige utredninger. Omsorg og kunnskap – Norsk kreftplan. NOU,1997: 20. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1997.
4. Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. I: Doyle D, Hanks G, MacDonald N, red. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press, 1998: 310-31.
5. Higginson IJ, Hearn J, Addington-Hall J. Epidemiology of cancer pain. I: Sykes N, Fallon MT, Patt RB, red. Clinical pain management. Cancer pain. London: Arnold, 2003: 22-32.
6. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Introduction of morphine and pain intensity morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. Eur J Clin Pharmacol 2000; 55: 713-9.
7. Portenoy RK. Opioid and adjuvant analgesics. I: Max M, red. Pain 1999 – an updated review. Seattle: IASP press, 1999: 3-13.
8. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP task force on cancer pain. Pain 1999; 2: 63-74.
9. Cherny NI, Portenoy RK. Intractable pain. J Palliat Care 1994; 10: 31-38.
10. Chater S, Viola R, Paterson J, et al. Sedation for intractable distress in the dying – a survey of experts. Palliat Med 1998; 12: 255-69.
11. Zhukovsky DS, Gorowski E, Hausdorff, et al. Unmet analgesic needs in cancer patients. J Pain Sympt Manage 1995; 10: 113-19.
12. Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. N Engl J Med 2000; 342: 326-33.
13. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. J Pain Sympt Manage 1990; 5: 83-93.
14. Nasjonal strategi for arbeid innen kreftomsorgen. Kvalitet, kompetanse og kapasitet. Oslo: Rapport til Sosial- og helsedepartementet, 2004.
15. Norges offentlige utredninger. Livshjelp. Behandling, pleie og omsorg for uhelbredelig syke og døende. NOU 1999: 2. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, seksjon statens trykning, 1999.
16. Melsom H, Wist E. Terminalomsorg til kreftpasienter. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2590-2.
17. Holtan A, Kongsgaard UE, Ohnstad HO. Smerter hos pasienter innlagt på sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 416-8.
18. Standard for palliasjon. <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=53750&subid=0>
19. Retningslinjer for smertebehandling i Norge. <http://www.legeforeningen.no/?id=43266>
20. Kaasa S, Loge JH. Quality-of-life assessment in palliative care 2002; 3: 175-82.
21. <http://www.eapcnet.org/>
22. Management of cancer pain. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2001 (Evidence Report/Technology Assessment 35).
23. Management of cancer symptoms: pain, depression and fatigue. Carr D, Goudas L, Lawrence D, et al. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2002 (Evidence Report/Technology Assessment 61).
24. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev.
25. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJM. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev.
26. Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev.
27. Martinez MJ, Roqué M, Alonso-Coello P, Català E, Garcia JL, Ferrandiz M. Calcitonin for metastatic bone pain.
28. Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev.
29. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev.

30. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*.
31. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*.
32. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*.
33. Roqué M, Martínez MJ, Alonso-Coello P, Català E, García JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*.
34. Medisinsk metodevurdering. En innføring. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2003.
35. Å oppsummere kunnskap: håndbok i å finne, vurdere og oppsummere forskningsbasert kunnskap. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, 2004.
36. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain*. 2003; 101: 193-198. (Opioidanalgetika, RCT, ++)
37. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001; 91: 123-130. (Opioidanalgetika, RCT, +)
38. Lauretti GR, Perez MV, Reis MP, Pereira NL. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *Journ of Clin Anesthesia*. 2002; 14: 83-86. (Opioidanalgetika, RCT +)
39. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25: 150-68. (Opioidanalgetika, RCT, +)
40. Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, Stambaugh H, Davis M. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 41: 500-506. (Opioidanalgetika, RCT, +)
41. van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Current Medical Research & Opinion*. 2003; 19: 457-69. (Opioidanalgetika, RCT, +)
42. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, Wilms EB, Elfrink EJ, Elswijk I et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer*. 2002; 94: 3049-56. (Opioidanalgetika, pasientserie, +)
43. McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliative Medicine*. 2002; 16: 425-34. (Opioidanalgetika, pasientserie, +)
44. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 2898-904. (Opioidanalgetika, pasientserie, +)
45. Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, Gerolymatos K, Georgaki S, Tsilika E et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Research*. 2001; 21: 2225-30. (Opioidanalgetika, pasientserie, +)
46. Harris JT, Suresh KK, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliative Medicine*. 2003; 17: 248-56. (Opioidanalgetika, RCT, -)
47. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, Primavera LH, Payne R, Manfredi PL. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer*. 2001; 92: 3056-61. (Opioidanalgetika, pasientserie, -)
48. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain*. 2002; 96: 325-28. (Opioidanalgetika, pasientserie, -)
49. Dougherty M, DeBaun MR. Rapid increase of morphine and benzodiazepine usage in the last three days of life in children with cancer is related to neuropathic pain. *Journal of Pediatrics*. 2003; 142: 373-76. (Opioidanalgetika, pasientserie, -)
50. Noyes M, Irving H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *American Journal of Hospice & Palliative Care*. 2001; 18: 411-16. (Opioidanalgetika, pasientserie, -)
51. Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, Castro A, Camba MA, Busquets C et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003; 104: 103-10. (Ikke-opioid analgetika, RCT, +)
52. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a

- pharmacoeconomic analysis. *European Journal of Cancer*. 2002; 38: 1358-63. (Ikke-opioid analgetika, RCT, -)
53. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2003; 89: 2027-30. (Adjuvante analgetika, RCT, +)
 54. Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Research*. 2002; 22: 1187-92. (Adjuvante analgetika, RCT, +)
 55. Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2001; 21: 369-72. (Adjuvante analgetika, RCT, -)
 56. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori*. 2002; 88: 239-42. (Adjuvante analgetika, RCT, -)
 57. Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003; 57: 98-104. (Cytostatika, RCT, +)
 58. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2001; 66: 101-109. (Cytostatika, RCT, +)
 59. van Andel G, Fernandez dM, Caris CT, Carpentier P, Wils J, de Bruin MJ et al. A randomized study comparing epirubicin in a 4-weekly versus a weekly intravenous regimen in patients with metastatic, hormone resistant, prostatic carcinoma: effects on health related quality of life. *World Journal of Urology*. 2003; 21: 177-82. (Cytostatika, RCT, +)
 60. Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002; 53: 146-50. (Cytostatika, RCT, -)
 61. Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2002; 13: 1568-75. (Cytostatika, RCT, -)
 62. Vansteenkiste J, Vandebroek J, Nackaerts K, Dooms C, Galdermans D, Bosquee L et al. Influence of cisplatin-use, age, performance status and duration of chemotherapy on symptom control in advanced non-small cell lung cancer: detailed symptom analysis of a randomised study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine. *Lung Cancer*. 2003; 40: 191-99. (Cytostatika, RCT, -)
 63. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 62-71. (Hormoner, RCT, +)
 64. Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 3335-42. (Bisfosfonater, RCT, ++)
 65. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. [erratum appears in *Cancer* 2001 May 15;91(10):1956]. *Cancer*. 2001; 91: 1191-1200. (Bisfosfonater, RCT, +)
 66. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94: 1458-1468. (Bisfosfonater, RCT, +)
 67. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 4277-84. (Bisfosfonater, RCT, +)
 68. Jagdev SP, Purohit P, Heatley S, Herling C, Coleman RE. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Annals of Oncology*. 2001; 12: 1433-38. (Bisfosfonater, RCT, -)

69. Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20: 2353-59. (Bisfosfonater, RCT, -)
70. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer Journal*. 2001; 7: 377-87. (Bisfosfonater, RCT, -)
71. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 3150-57. (Bisfosfonater, RCT, -)
72. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20: 4040-49. (Intraspinal/epidural analgetika, RCT, +)
73. Erdine S, Yucel A, Celik M, Talu GK. Transdiscal approach for hypogastric plexus block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2003; 28: 304-308. (Nevrolytiske blokader, pasientserie, +)
74. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003; 55: 594-605. (Ekstern strålebehandling, metaanalyse, ++)
75. Bezjak A, Dixon P, Brundage M, Tu D, Palmer MJ, Blood P et al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002; 54: 719-28. (Ekstern strålebehandling, RCT, +)
76. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 325: 465. (Ekstern strålebehandling, RCT, +)
77. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, Escutia MA, Lanzos-Gonzales E, Mouelle-Sone A et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2001; 50: 765-75. (Ekstern strålebehandling, RCT, -)
78. Han SH, de Klerk JM, Tan S, het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Placebo Controlled Rhenium Study*. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002; 43: 1150-56. (Radiofarmaka, RCT, ++)
79. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhardt M, Ezziddin S et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 2869-75. (Radiofarmaka, RCT, +)
80. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2001; 66: 101-109.
81. Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Fossa SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003; 56: 1397-1404. (Radiofarmaka, RCT, +)
82. Wang RF, Zhang CL, Zhu SL, Zhu M. A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer. *Medical Principles & Practice*. 2003; 12: 97-101. (Radiofarmaka, RCT, -)
83. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*.
84. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*.
85. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004, 22: 1975-92.
86. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*.

87. Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004, 22: 3389-94.
88. Tannock I, deWit R, Berry WR. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004, 351:1502-12.
89. Wong R, Shukla V K, Mensinkai S, et al P. Bisphosphonate agents for the management of pain secondary to bone metastases: a systematic review of effectiveness and safety. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2004 (Technology Report Issue 45): 60.
90. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004, 111: 306-12.
91. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, et al. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *Journal of Pain*. 2003; 4: 441-47.
92. Ballantyne J, Carwood C. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
93. Mercadante S, Catala E, Arcuri E, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain: factors influencing pain, symptoms and quality of life. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2003; 26: 1140-47.
94. Vranken JH, Zuurmond WW, de Lange JJ. Increasing the efficacy of a celiac plexus block in patients with severe pancreatic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2001; 22: 966-77.
95. Firdousi FH, Sharma D, Raina VK. Palliation by coeliac plexus block for upper abdominal visceral cancer pain. *Tropical Doctor*. 2002; 32: 224-26.
96. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic coeliac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1092-99.
97. Suleyman Ozyalcin N, Talu GK, Camlia H, et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004; 8: 539-45.
98. Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004, 22: 801-10.
99. Henriksen G, Breistøl K, Bruland ØS, et al: Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha particle-emitting radium-223 demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res*. 2002, 62: 3120-25.
100. Nilsson S, Balteskard L, Fossa SD, et al. First clinical experiences with alpha emitter radium-223 in the treatment skeletal metastases from breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005, 11: 4451-59.
101. van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, et al. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis base on a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 222-9.
102. Christensen & Hem; Fritt sykehusvalg i Norge. Sintef-rapport
103. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999, 52: 101-109.
104. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1990, 804:1-75.
105. Edwards RB. Pain and the ethics of pain management. *Social Science and Medicine* 1984; 18: 515-23.
106. Ferrell BR, Rhiner M. High-tech comfort: ethical issues in cancer pain management for the 1990s. *J Clin Ethics*. 1991 Summer;2(2):108-12; discussion 113-5.
107. Fordham M, Dunn V. *Alongside the person in pain*. London: Baillière Tindall, 1994.
108. Hermsen MA, ten Have HA. Moral problems in palliative care practice: a qualitative study. *Med Health Care Philos*. 2003, 6:263-72.
109. Scott J. *Cancer Pain*. Canada: Department of Health and Welfare, 1984.
110. Working Group of the Ethical Issues in Medicine Committee of the Royal College of Physicians. Principles of pain control in palliative care for adults. Guidance prepared by a Working Group of the Ethical Issues in Medicine Committee of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 2000 Jul-Aug, 34(4): 350-2.
111. Hammes BJ, Cain JM. The ethics of pain management for cancer patients: case studies and analysis. *J Pain Symptom Manage*. 1994, 9: 166-70.
112. Swenson CJ. Ethical issues in pain management. *Semin Oncol Nurs*. 2002, 18: 135-42.

113. Tucker KL. The debate on elder abuse for undertreated pain. *Pain Med.* 2004, 5: 214-7.
114. Rich BA. A legacy of silence: bioethics and the culture of pain. *J Med Humanit.* 1997, 18: 233-59.
115. Rich BA. Moral conundrums in the courtroom: reflections on a decade in the culture of pain. *Camb Q Health Ethics.* 2002 Spring;11(2): 180-90.
116. MacDonald N, Ayoub J, Farley J, Foucault C, Lesage P, Mayo N. A Quebec survey of issues in cancer pain management. *J Pain Symptom Manage.* 2002, 23: 39-47.
117. Borneman T, Ferrell BR. Ethical issues in pain management. *Clin Geriatr Med.* 1996, 12:615-28.
118. Hinkka H, Kosunen E, Lammi EK. Treatment decisions in end-of-life scenarios involving a terminal cancer and terminal dementia patient. *Palliat Med* 2002, 16: 195-204.
119. Wolfe J. Suffering in children at the end of life: recognizing an ethical duty to palliate. *J Clin Ethics.* 2000, 11: 157-63.
120. WHO Priority. <http://www.who.int/entity/cancer/media/en/413.pdf>
121. Cherny NI. The problem of inadequately relieved suffering. *J Soc Issues.* 1996, 52: 13-30.
122. Mount BM, Hamilton P. When palliative care fails to control suffering. *J Palliat Care.* 1994, 10: 24-6; discussion 27-30.
123. Mount BM, Hamilton P. When palliative care fails to control suffering. *J Palliat Care.* 1994, 10: 24-6; discussion 27-30.
124. Krakauer, E.L., Pens on, R.T., Truog, R.D., King, L.A., Chabner, B.A. and Lynch, T.J. Sedation for intractable distress of a dying patient: Acute palliative care and the principle of double effect. *Oncologist* 2000; 5: 53-62.
125. Quill, T.E., Dresser, R. and Brock, D.W. The rule of double effect - a critique of its role in end-of-life decision making. *N Engl J Med* 1997, 337: 1768-71.
126. Sulmasy, D.P. and Pellegrino, E.D. The rule of double effect: clearing up the double talk. *Arch Intern Med* 1999, 159: 545-50.
127. Clark JM, Lurie JD, Claessens MT, Reed VA, Jernstedt GC, Goodlin SG. Factors associated with palliative care knowledge among internal medicine house staff. *J Palliat Care.* 2003, 19: 253-7.
128. Portenoy RK. Opioid and adjuvant analgesics. I: Max M, red. *Pain 1999 – an updated review.* Seattle: IASP press, 1999: 3-13.
129. Emanuel EJ. Pain and symptom control. Patient rights and physician responsibilities. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996, 10: 41-56.
130. World Health Organization Europe. *Better Palliative Care for Older People.* Edited by Elizabeth Davies and Irene J. Higginson and World Health Organization Europe. *The solid facts – Palliative Care.* Davies E, Higginson I (red.), 2004. ISBN 9289010924. <http://www.euro.who.int/document/E82933.pdf>
131. Manima A. Ethical issues in palliative care: considerations. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2003, 17: 141-9; discussion 151-2.
132. Faden R. Beauchamp T. *A history of informed consent. A History and Theory of Informed Consent.* New York: Oxford University Press, 1986.
133. Cain JM, Hammes BJ. Ethics and pain management: respecting patient wishes. *J Pain Symptom Manage.* 1994, 9: 160-5.
134. Den norske lægeforening. *Retningslinjer for lindrende sedering.* Rådet for legeetikk 2001. <http://www.legeforeningen.no/utskrift.gan?id=3942&subid=0>
135. WHO. WHO definition of palliative care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Se også: National health programs – organization and administration. World Health Organization 2002. <http://www.who.int/reproductive-health/cancers/control.pdf>
136. Nortvedt F, Nortvedt P. *Smerte – fenomen og forståelse.* Oslo: Gyldendal akademisk, 2001.
137. Fainsinger RL, Nunez-Olarte JM, Demoissac DM. The cultural differences in perceived value of disclosure and cognition: Spain and Canada. *J Palliat Care.* 2003, 19:43-8.
138. Stevens MM, Dalla Pozza L, Cavalletto B, Cooper MG, Kilham HA. Pain and symptom control in paediatric palliative care. *Cancer Surv.* 1994, 21: 211-31.
139. Wolfe J. Suffering in children at the end of life: recognizing an ethical duty to palliate. *J Clin Ethics.* 2000, 11: 157-63.

140. WHO. Aging, pain & cancer: The role of geriatrics, oncology and palliative care. *Cancer Pain Release* 2004; 17, Nos. 1 & 2. http://www.whocancerpain.wisc.edu/eng/17_1-2/Interview.html#Managing%20pain%20in%20the%20older%20cancer%20patient
141. Dubois MY, Fine PG, Fischberg D, et al. Pain management at the end of life: often a difficult call. *Pain Med.* 2003, 4: 81-4.
142. Syse, A (red). Norges lover. Lovsamling for helse- og sosialsektoren 2005-2006. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2005.
143. Syse, A. Norway: valid (as opposed to informed) consent. *Lancet* 2000, 356: 1347-48.
144. Statens helsetilsyn. Sedasjon i terminal fase ved kreftsykdom. http://www.helsetilsynet.no/templates/LetterWithLinks_7231.aspx
145. Statens helsetilsyn. Kartlegging av lindrende sedering til døende. Rapport. Oslo: Statens helsetilsyn, 2004. http://www.helsetilsynet.no/upload/nyheter/2005/karlegging_lindrende_sedering_rapport_2005.pdf
146. Syse, A. Pasientrettighetsloven med kommentarer. 2. utgave. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2004.
147. Kjønnstad, A. Helserett. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2005.
148. Braut, GS. Rettslege rammer for pasientar og helsepersonell. I: Mæland, JG, Fugelli, P, Høyser, G og Westin, S. Sosialmedisin – i teori og praksis. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2004.
149. Befring, AK. Lov om alternativ behandling. Bergen: Fagbokforlaget, 2005.
150. Trygdeetaten. <http://rundskriv.trygdeetaten.no/rtv/lpext.dll/Infobase7/r05/r05-p05-22?f=templates&fn=main-j.htm&2.0>
151. Os I. COX-2-hemmere og effekt på blodtrykk og nyrer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003, 123: 1339-41.
152. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996; 68: 217-27.
153. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. Anticonvulsant drugs. In Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (editors), *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3. edition, s. 359-61. Oxford University press, Oxford 2004.
154. Burris HA, Moore MJ, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997, 15: 2403-13.
155. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) versus BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000; 83 (4), 447-453.
156. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 66-72.
157. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993, 217: 447-55.
158. World health organization Europe. The solid facts – palliative care. Edited by Elizabeth Davies and Irene J. Higginson. ISBN 121200000.
159. Jadad AR, Moore RA, Carroll D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
160. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, et al. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain* 2000; 86:119-32.
161. Harbour R, Miller J for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
162. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513-20.

13. Vedlegg / Appendix

Vedlegg 1 Søkestrategi

1A Studier av klinisk nytte

Litteratursøk i Ovid (Medline)

Database: MEDLINE <1966 to October Week 2 2003>

Search Strategy:

-
- 1 exp neoplasms/ or (cancer or neoplasm\$ or tumour\$ or tumor\$).mp.
 - 2 exp pain/ or pain\$.mp.
 - 3 exp palliative care/ or palliati\$.mp.
 - 4 exp analgesics/ or analgesics.mp.
 - 5 exp radiotherapy/ or rt.fs. or radionucl\$.mp. or radiation.mp. or radiotherapy.mp.
 - 6 exp drug therapy/ or dt.fs. or exp antineoplastic agents/ or chemotherap\$.mp. or opioid\$.mp. or nsaid\$.mp. or exp diphosphonates/ or bisphosphonate\$.mp. or exp antidepressive agents/ or exp anticonvulsants/ or calcitonin.mp. or medicat\$.mp. or pharmaco\$.mp.
 - 7 (relief or management or treatment or measurement or assess\$ or intensity).mp.
 - 8 (clinical trial or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial or evaluation studies or controlled clinical trial).pt.
 - 9 exp epidemiologic research design/ or exp evaluation studies/ or exp clinical trials/ or comparative study.sh.
 - 10 ((random\$ or placebo\$ or (metaanaly\$ or meta-analy\$ or meta analy\$) or (systematic adj (review\$ or overview\$)) or (clin\$ and trial\$) or (control\$ and (trial\$ or stud\$)) or crossover or cross-over or (single or double or triple or treble) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
 - 11 1469-493x.is.
 - 12 1 and 2 and (3 or 4 or 5 or 6 or 7) and (8 or 9 or 10 or 11)
 - 13 limit 12 to yr=2001-2003

Litteratursøket ble gjennomført oktober 2003 (1 145 referanser identifisert). Et oppdatert søk ble utført februar 2004 (fanget opp ytterligere 181 referanser). Totalt ble 1 326 referanser identifisert for den aktuelle tidsperioden (2001-2003).

1B Økonomiske evalueringer

Litteratursøk i Medline

Database: MEDLINE <1966 to Seotember Week 4 2004>

Search Strategy:

-
1. exp Radiotherapy/
 2. rt.fs.
 3. Radiation oncology/
 4. 1 or 2 or 3
 5. Dose Fractionation/
 6. Radiotherapy dosage/
 7. exp Radiation dosage/
 8. Dose-Response Relationship, Radiation/
 9. or/5-8
 10. 4 and 9
 11. (radiotherap\$ or radionucl\$ or radiation or irradiation or brachytherap\$).tw.
 12. (singlefraction\$ or multifraction\$ or fraction\$).tw.

13. 11 and 12
14. 10 or 13
15. Palliative care/
16. Pain/
17. Pain measurement/
18. (palliation or palliati\$ or palliate\$ or pain\$).tw.
19. or/15-18
20. 14 and 19
21. Economics/
22. "costs and cost analysis"/
23. Cost allocation/
24. Cost-benefit analysis/
25. Cost control/
26. Cost savings/
27. Cost of illness/
28. Cost sharing/
29. "deductibles and coinsurance"/
30. Medical savings accounts/
31. Health care costs/
32. Direct service costs/
33. Drug costs/
34. Employer health costs/
35. Hospital costs/
36. Health expenditures/
37. Capital expenditures/
38. Value of life/
39. exp economics, hospital/
40. exp economics, medical/
41. Economics, nursing/
42. Economics, pharmaceutical/
43. exp "fees and charges"/
44. exp budgets/
45. (cost\$ or economic\$).tw.
46. or/21-45
47. randomized controlled trial.pt.
48. Randomized Controlled Trials/
49. Random Allocation/
50. Double-Blind Method/
51. Single-Blind Method/
52. clinical trial.pt.
53. exp clinical trials/
54. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
55. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
56. PLACEBOS/
57. placebo\$.tw.
58. randomly allocated.tw.
59. (allocated adj2 random).tw.
60. or/47-59
61. case report.tw.
62. letter.pt.
63. historical article.pt.
64. review of reported cases.pt.
65. review, multicase.pt.
66. animal/
67. human/
68. 66 not (66 and 67)
69. or/61-65,68
70. 60 not 69
71. 20 and 46 and 70

Litteratursøket ble gjennomført september 2004 (20 referanser identifisert).

Litteratursøk i Embase

Database: EMBASE <1980 to 2004 Week 39>

Search Strategy:

1. exp Radiotherapy/
2. rt.fs.
3. 1 or 2
4. Radiation Dose/
5. Radiation Dose Fractionation/
6. Radiation Depth Dose/
7. Radiation Response/
8. or/4-7
9. 3 and 8
10. (radiotherap\$ or radionucl\$ or radiation or irradiation or brachytherap\$.tw.
11. (singlefraction\$ or multifraction\$ or fraction\$.tw.
12. 10 and 11
13. 9 or 12
14. exp Palliative therapy/
15. Pain/
16. Cancer pain/
17. Pain assessment/
18. (palliation or palliati\$ or palliate\$ or pain\$.tw.
19. or/14-18
20. 13 and 19
21. Socioeconomics/
22. Cost benefit analysis/
23. Cost effectiveness analysis/
24. Cost of illness/
25. Cost control/
26. Economic aspect/
27. Financial management/
28. Health care cost/
29. Health care financing/
30. Health economics/
31. Hospital cost/
32. Cost minimization analysis/
33. (cost\$ or economic\$.tw.
34. or/21-33
35. Clinical Trial/
36. Randomized Controlled Trial/
37. Randomization/
38. Double Blind Procedure/
39. Single Blind Procedure/
40. Crossover Procedure/
41. PLACEBO/
42. placebo\$.tw.
43. randomi?ed controlled trial\$.tw.
44. rct.tw.
45. random allocation.tw.
46. randomly allocated.tw.
47. allocated randomly.tw.
48. (allocated adj2 random).tw.
49. single blind\$.tw.
50. double blind\$.tw.
51. ((treble or triple) adj blind\$.tw.

- 52. Prospective study/
- 53. or/35-52
- 54. Case study/
- 55. case report.tw.
- 56. Abstract report/
- 57. Letter/
- 58. Human/
- 59. Nonhuman/
- 60. ANIMAL/
- 61. Animal Experiment/
- 62. 59 or 60 or 61
- 63. 58 and 62
- 64. or/54-57,63
- 65. 53 not 64
- 66. 20 and 34 and 65

Litteratursøket ble gjennomført september 2004 (24 referanser identifisert).

Litteratursøk i EED, DARE og HTA

Database: EED, DARE og HTA via Centre for Reviews and Dissemination's hjemmeside
Search Strategy:

radiotherap OR radionucl OR radiation OR irradiation OR brachytherap/All fields
AND
singlefraction OR multifraction OR fraction/All fields
AND
palliation OR palliati OR palliate OR pain/All fields

Litteratursøket ble gjennomført september 2004 (22 referanser identifisert).

Vedlegg 2 Sjekklister

2A Sjekklister for systematiske oversikter

2 A1 INAHTAs sjekkliste for metodevurderinger (34)

Innledende informasjon Er de som har gjennomført HTA rapportene beskrevet? Er det gjort rede for interessekonflikter? Har rapporten vært gjennom en ekstern review prosess? Har rapporten en kort oppsummering som kan forstås av alle?
Hvorfor ble utredningen gjennomført? Hvilke(t) spørsmål skal utredningen besvare, og hva skal utredningen omfatte? Hvorfor gjennomføres utredningen, hva er bakgrunnen for dette, hvem har bedt om utredning av tema? Hvilken sammenheng gjelder for utredningen, hvilke nærliggende teknologier kan arbeidet få betydning for og hvilke pasienter kan ha nytte av teknologien? Er omfanget av utredningen spesifisert? Mandat (hva omfatter utredningen og hva omfatter den <i>ikke</i>) Er metoden som blir vurdert beskrevet? Kort introduksjon til sentrale aspekter ved metoden
Hvordan ble utredningen gjennomført? Hvilke informasjonskilder er benyttet? Litteratursøk (databaser, årstall og språkrestriksjoner) Søkestrategi for kostnad-nytte data Andre kilder (administrative data) Skal rapporten inneholde en fullstendig oversikt på detaljer i litteratursøk? Skal rapporten inneholde referanseliste på ekskluderte artikler?
Prosess for seleksjon av studier til vurdering Hvordan er vurdering, seleksjon og ekstraksjon av data fra studiene gjennomført? Er det tekniske aspekter vurdert? Beskriv kilder og grunnlag for at dette er inkludert Informasjon om sikkerhet/bivirkninger? Dersom spesielle kilder er benyttet skal dette beskrives (eks. SLV, registre etc.) Klinisk effekt: Kriterier for vurdering av studiedesign, hvordan er utvalg av studier foretatt Nytte-kostnadsvurderinger: Hvordan er dokumentasjon innhentet? Dokumentasjon om betydning for lokale forhold, sosiale og etiske aspekter, samt organisering
Grunnlag for tolkning av data Tekniske aspekter Sikkerhet - i relevans til lokal anvendelse (dvs i Norge) av metoden Klinisk effekt - hvordan er syntesen gjennomført, hvilke kvalitetskriterier ligger til grunn? Økonomisk vurdering Likhetsaspekter Sosiale og etiske aspekter Organisering
Resultater Er resultatene klart presentert? Er forståelsen/betydningen av resultatene klare?
Implikasjoner av vurderingen og konklusjonene Er betydningen av resultatene diskutert? Sammenheng mellom resultater og mandat Mangler viktig informasjon Er det sammenheng mellom resultat og konklusjon? Er juridiske aspekter vurdert? Er konklusjonene klart beskrevet? Er det foreslått videre tiltak (ny forskning)?

2.A.2 Sjekkliste for Cochrane-oversikter og andre systematiske oversikter (35)

Sjekkliste for Cochrane-oversikter og andre systematiske oversikter	
1	Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudier?
2	Er det sannsynlig at relevante studier er funnet?
3	Har forfatterne vurdert enkeltstudienes metodiske kvalitet? (Ut i fra forhånsdefonerte kriterier).
4	Ble resultatene sammenfattet på en fornuftig måte? Er de like nok for metaanalyse, hvis det er gjort?

2B Sjekkliste for egen litteraturgranskning (34)

2 B1 Sjekkliste for metaanalyser

Sjekkliste for metaanalyser	
1	Er målsetningen med oversikten nøye beskrevet (pasientgruppe, intervensjon, endepunkt)?
2	Er et så heldekkende litteratursøk som mulig lagt til grunn for analysen?
3	Er søkestrategi angitt, herunder eksklusjonskriterier og beskrivelse av hvilke studier som ekskluderes?
4	Er det sannsynlig at relevante artikler mangler?
5	Er validiteten av de enkelte studiene vurdert?
6	Er vurderingen av enkeltstudiene reproduserbare?
7	Er resultatene konsistente fra studie til studie?

2 B2 Sjekkliste for primærstudier

Sjekkliste for randomiserte og pseudorandomiserte kontrollerte studier	
1	Er pasientene fordelt tilfeldig (randomisert) til intervensjon og kontroll?
2	Er randomiseringen skjult (consealed random allocation)?
3	Er pasienter og behandlere uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling?
4	Er den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk?
5	Er kjente konfunderende faktorer likt fordelt mellom intervensjon og kontroll?
6	Er gruppene behandlet likt utenom intervensjonen?
7	Er det gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket og er de analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat)?

Sjekkliste for pasientserier	
1	Er studien basert på tilfeldig utvalg fra egnet pasientgruppe?
2	Utgjør utvalget en representativ pasientgruppe?
3	Er det muligheter for at utvalget er selektert?
4	Er inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?
5	Er alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom?
6	Er oppfølgingen ("follow-up") tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktet?
7	Er objektive kriterier benyttet for vurdering av endepunktet?
8	Ved sammenligninger av pasientserier, er det tilstrekkelig beskrivelse av seriene og fordeling av prognostiske faktorer?
9	Er registreringen av data prospektiv?

Vedlegg 3 Referanser fra systematiske oversikter

3 A Litteraturliste AHRQ-rapporter (relevante referanser)

- A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *British Journal of Cancer*. 1992; 65: 934-941.
- Anon. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. The bone pain trial working party. *Radiother Oncol*. 1999; 52:111-21.
- Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. 1989; 116: 67-72.
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1997; 13: 254-261.
- Arican A, Icli F, Akbulut H, Cakir M, Sencan O, Samur M et al. The effect of two different doses of oral clodronate on pain in patients with bone metastases. *Medical Oncology*. 1999; 16: 204-210.
- Babul N, Provencher L, Laberge F, Harsanyi Z, Moulin D. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 38: 74-81.
- Bailey AJ, Parmar MK, Stephens RJ. Patient-reported short-term and long-term physical and psychologic symptoms: results of the continuous hyperfractionated accelerated [correction of accelerated] radiotherapy (CHART) randomized trial in non-small-cell lung cancer. CHART Steering Committee. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 3082-3093.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of pentazocine and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1966; 7: 740-751.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1966; 7: 436-446.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of profadol and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1969; 10: 314-319.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. Comparisons of the analgesic effects of oral and intramuscular oxymorphone and of intramuscular oxymorphone and morphine in patients with cancer. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1977; 17: 186-198.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 1978; 207: 101-108.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 1978; 207: 92-100.
- Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 1991; 9: 1397-1402.
- Bernstein ZP, Yucht S, Battista E, Lema M, Spaulding MB. Proglumide as a morphine adjunct in cancer pain management. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998; 15: 314-320.
- Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1993; 44: 1-5.
- Blomqvist C, Elomaa I, Porkka L, Karonen SL, Lamberg-Allardt C. Evaluation of salmon calcitonin treatment in bone metastases from breast cancer—a controlled trial. *Bone*. 1988; 9: 45-51.
- Boccardo F, Decensi A, Guarneri D, Rubagotti A, Oneto F, Martorana G et al. Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP). *European Urology*. 1990; 18: Suppl-53.
- Bosek V, Miguel R. Comparison of morphine and ketorolac for intravenous patient-controlled analgesia in postoperative cancer patients. *Clinical Journal of Pain*. 1994; 10: 314-318.
- Boureau F, Saudubray F, d'Arnoux C, Vedrenne J, Esteve M, Roquefeuil B et al. A comparative study of controlled-release morphine (CRM) suspension and CRM tablets in chronic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1992; 7: 393-399.
- Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'Meara P, Maccarrone C, Bowles R et al. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1997; 14: 63-73.
- Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treatment Reports*. 1985; 69: 751-754.
- Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treatment Reports*. 1987; 71: 67-70.

- Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. *Journal of the National Cancer Institute*. 1988; 80: 1152-1154.
- Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain*. 1992; 48: 163-166.
- Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 1520-1527.
- Bruera E, Sloan P, Mount B, Scott J, Suarez-Almazor M. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. *Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14: 1713-1717.
- Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke A. Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 1999; 7: 280-283.
- Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, Eisenberg PD, Mowry PA, Wolin EM. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy*. 1990; 10: 211-216.
- Cascinu S, Graziano F, Alessandrini P, Ligi M, Del Ferro E, Rossi D et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Supportive Care in Cancer*. 1998; 6: 139-143.
- Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1994; 9: 363-371.
- Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*. 1994; 44: 857-861.
- Clemens MR, Fessele K, Heim ME. Multiple myeloma: effect of daily dichloromethylene bisphosphonate on skeletal complications. *Annals of Hematology*. 1993; 66: 141-146.
- Cleton FJ, Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL. Effect of long-term bisphosphonate treatment on morbidity due to bone metastases in breast cancer patients. *Recent Results in Cancer Research*. 1989; 116: 73-78.
- Coates A, GebSKI V, Bishop JF, Jeal PN, Woods RL, Snyder R et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317: 1490-1495.
- Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ, Zekri J. High dose pamidronate: clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer*. 1997; 80: Suppl-90.
- Conte PF, Giannesi PG, Latreille J, Mauriac L, Koliren L, Calabresi F et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: a randomized, multicenter phase III trial. *Annals of Oncology*. 1994; 5: Suppl-4.
- Corli O, Cozzolino A, Scarcabarozzi I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. *Drugs*. 1993; 46: Suppl-5.
- da Silva FC. Quality of life in prostatic carcinoma. *European Urology*. 1993; 24: Suppl-7.
- Dahm P, Lundborg C, Janson M, Olegard C, Nitescu P. Comparison of 0.5% intrathecal bupivacaine with 0.5% intrathecal ropivacaine in the treatment of refractory cancer and noncancer pain conditions: results from a prospective, crossover, double-blind, randomized study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2000; 25: 480-487.
- De Conno F, Saita L, Ripamonti C, Ventafridda V. Subcutaneous octreotide in the treatment of pain in advanced cancer patients. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1994; 9: 34-38.
- De Conno F, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 1004-1008.
- Dellemijn PL, Verbiest HB, van Vliet JJ, Roos PJ, Vecht CJ. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *European Journal of Cancer*. 1994; 30A: 1244-1250.
- Deschamps M, Band PR, Hislop TG, Rusthoven J, Iscoe N, Warr D. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1992; 7: 384-392.
- Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1995; 10: 612-623.
- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995; 61: 391-399.
- Ellemann K, Sjogren P, Banning AM, Jensen TS, Smith T, Geertsen P. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clinical Journal of Pain*. 1989; 5: 291-294.
- Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15: 2974-2980.
- Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, Porkka L, Kairento AL, Selander K et al. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet*. 1983; 1: 146-149.
- Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *International Urology & Nephrology*. 1992; 24: 159-166.

Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzylamine hydrochloride in prevention and management of pain in oral mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1986; 62: 145-148.

Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AH, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double-blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1992; 7: 4-11.

Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AH, MacDonald RN, Bruera E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1997; 13: 319-326.

Estape J, Vinolas N, Gonzalez B, Ingles F, Bofill T, Guzman MC et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. *Journal of International Medical Research*. 1990; 18: 298-304.

Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90: 611-616.

Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncology Nursing Forum*. 1989; 16: 521-526.

Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *American Journal of Medicine*. 1984; 77: 78-83.

Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11: 967-972.

Fossa SD, Aaronson NK, Newling D, van Cangh PJ, Denis L, Kurth KH et al. Quality of life and treatment of hormone resistant metastatic prostatic cancer. The EORTC Genito-Urinary Group. *European Journal of Cancer*. 1990; 26: 1133-1136.

Fossa SD, Curran D, Aaronson NK, Keuppens F, Kliment J, Robinson MR et al. Quality of life of patients with newly diagnosed poor prognosis M1 prostate cancer undergoing orchiectomy without or with mitomycin C. Results from the EORTC Phase-III trial 30893. *European Urology*. 2000; 37: 541-551.

Fraser SC, Dobbs HJ, Ebbs SR, Fallowfield LJ, Bates T, Baum M. Combination or mild single agent chemotherapy for advanced breast cancer? CMF vs epirubicin measuring quality of life. *British Journal of Cancer*. 1993; 67: 402-406.

Fuccella LM, Conti F, Corvi G, Mandelli V, Randelli M, Stefanelli G. Double-blind study of the analgesic effect of indoprofen (K 4277). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1975; 17: 277-283.

Gallucci M, Toscani F, Mapelli A, Cantarelli A, Veca G, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Arzneimittel-Forschung*. 1992; 42: 1028-1030.

Glover D, Lipton A, Keller A, Miller AA, Browning S, Fram RJ et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer*. 1994; 74: 2949-2955.

Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer*. 1989; 63: Suppl-7.

Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, Onley MM, Parish KA, Wood MM et al. Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain*. 1991; 47: 135-140.

Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain*. 1989; 38: 151-157.

Hanks GW, Twycross RG, Bliss JM. Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer. *Anaesthesia*. 1987; 42: 840-844.

Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z et al. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer*. 1994; 74: 1808-1816.

Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1997; 73: 37-45.

Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncologica*. 2000; 39: 941-947.

Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K. Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain*. 1992; 49: 301-310.

Hindley AC, Hill EB, Leyland MJ, Wiles AE. A double-blind controlled trial of salmon calcitonin in pain due to malignancy. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 1982; 9: 71-74.

Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ, Hermans J, Kroon HM, Harinck HI et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet*. 1987; 2: 983-985.

Holten-Verzantvoort AT, Zwinderman AH, Aaronson NK, Hermans J, van Emmerik B, van Dam FS et al. The effect of supportive pamidronate treatment on aspects of quality of life of patients with advanced breast cancer. *European Journal of Cancer*. 1991; 27: 544-549.

Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, Bijvoet OL, Cleton FJ, Beex LV, Blijham G et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11: 491-498.

Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335: 1785-1791.

Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled-release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia*. 1989; 44: 897-901.

- Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiotherapy & Oncology*. 1992; 23: 74-78.
- Houde RW, Wallenstein SL, Gogers A. Clinical pharmacology of analgesics: a method of assaying analgesics effect. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1960; 1: 174.
- Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, Holmberg E, Carstensen J, Wallgren UB et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Research*. 1999; 19: 3383-3392.
- Hunt R, Fazekas B, Thorne D, Brooksbank M. A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1999; 18: 111-119.
- Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology*. 1992; 76: 534-540.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1998; 42: 161-167.
- Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1990; 47: 639-646.
- Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain*. 1996; 67: 443-449.
- Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. 1996; 64: 293-302.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17: 2506-2513.
- Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, Sasaki H, Ota K, Omote K et al. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain*. 1996; 64: 597-602.
- Koeberle D, Bacchus L, Thuerlimann B, Senn HJ. Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain: a prospective randomized double-blind trial. *Supportive Care in Cancer*. 1999; 7: 21-27.
- Kramer JA, Curran D, Piccart M, de Haes JC, Bruning PF, Klijn JG et al. Randomised trial of paclitaxel versus doxorubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer: quality of life evaluation using the EORTC QLQ-C30 and the Rotterdam symptom checklist. *European Journal of Cancer*. 2000; 36: 1488-1497.
- Kylmala T, Tammela T, Risteli L, Risteli J, Taube T, Elomaa I. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *European Journal of Cancer*. 1993; 29A: 821-825.
- Kylmala T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain--a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 1997; 76: 939-942.
- Labianca R, Pancera G, Aitini E, Barni S, Beretta A, Beretta GD et al. Folinic acid + 5-fluorouracil (5-FU) versus equidose 5-FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of 'GISCAD' (Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer). *Annals of Oncology*. 1991; 2: 673-679.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. [erratum appears in *Lancet* 1992 Dec 5;340(8832):1420]. *Lancet*. 1992; 340: 1049-1052.
- Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology*. 1999; 90: 1528-1533.
- Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1999; 11: 663-668.
- Levick S, Jacobs C, Loukas DF, Gordon DH, Meyskens FL, Uhm K. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain*. 1988; 35: 253-258.
- Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *European Journal of Cancer*. 1991; 27: 954-958.
- Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 1993; 217: 447-455.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000; 88: 1082-1090.
- Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, Bleehen NM, Cartmell J, Girling DJ et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 1996; 8: 167-175.
- Madsen EL. Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1983; 9: 1775-1779.
- Martino G, Ventafridda V, Parini J, Emanuelli A. A controlled study on the analgesic activity of indoprofen in patients with cancer pain. 573-578. 1976. New York, Raven Press. *Pharmacological Agents in Chronic Pain, Advances in Pain Research and Therapy*.

- Martino G, Emanuelli A, Mandelli V, Ventafridda V. A controlled study of the analgetic effect of two non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain. *Arzneimittel-Forschung*. 1978; 28: 1657-1659.
- Martoni A, Guaraldi M, Camera P, Biagi R, Marri S, Beghe F et al. Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphonate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. *Oncology*. 1991; 48: 97-101.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *British Journal of Haematology*. 1998; 100: 317-325.
- Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain*. 1993; 52: 187-192.
- Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998; 15: 76-81.
- Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 3656-3661.
- Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2000; 20: 246-252.
- Mignault GG, Latreille J, Viguie F, Richer P, Lemire F, Harsanyi Z et al. Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1995; 10: 416-422.
- Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain*. 1989; 36: 177-183.
- Minotti V, Betti M, Ciccarese G, Fumi G, Tonato M, Del Favero A. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 504-508.
- Minotti V, De A, V, Righetti E, Celani MG, Rossetti R, Lupatelli M et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain*. 1998; 74: 133-137.
- Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA*. 1974; 229: 55-59.
- Moolenaar F, Meijler WJ, Frijlink HW, Visser J, Proost JH. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 56: 219-223.
- Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet*. 1991; 337: 465-468.
- Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiotherapy & Oncology*. 1998; 47: 233-240.
- Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, Scheib T, Walter K, Nieder C et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1996; 36: 1085-1089.
- O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, Miller AJ. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continus tablets in cancer patients with severe pain. *Palliative Medicine*. 1997; 11: 475-482.
- O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, Huss H, Kanis JA. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 929-934.
- Okawa T, Kita M, Goto M, Nishijima H, Miyaji N. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. *Radiotherapy & Oncology*. 1988; 13: 99-104.
- Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17: 1654-1663.
- Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 1993; 76: 672-676.
- Pannuti F, Robustelli della CG, Ventafridda V, Strocchi E, Camaggi CM. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori*. 1999; 85: 96-100.
- Parris WC, Johnson BW, Jr., Croghan MK, Moore MR, Khojasteh A, Reder RF et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998; 16: 205-211.
- Pasqualucci V, Tantucci C, Paoletti F, Dottorini ML, Bifarini G, Belfiori R et al. Buprenorphine vs. morphine via the epidural route: a controlled comparative clinical study of respiratory effects and analgesic activity. *Pain*. 1987; 29: 273-286.
- Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11: 59-65.
- Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 1998; 85: 199-201.
- Portenoy RK, Maldonado M, Fitzmartin R, Kaiko RF, Kanner R. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients. *Cancer*. 1989; 63: Suppl-8.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*. 1999; 79: 303-312.

- Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1993; 25: 805-813.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy & Oncology.* 1986; 6: 247-255.
- Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain.* 1998; 75: 349-354.
- Puglisi G, Garagiola U. Pirprofen and Pentazocine in the treatment of cancer pain. *Current Therapeutic Research* 1989; 45: 333-338.
- Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology.* 1994; 31: 33-40.
- Rees GJ, Devrell CE, Barley VL, Newman HF. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists).* 1997; 9: 90-95.
- Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R et al. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *European Journal of Cancer.* 1997; 33: 1583-1591.
- Riccardi A, Tinelli C, Brugnattelli S, Pugliese P, Giardina V, Giordano M et al. Doubling of the epirubicin dosage within the 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide regimen: a prospective, randomized, multicentric study on antitumor effect and quality of life in advanced breast cancer. *International Journal of Oncology.* 2000; 16: 769-776.
- Rizzo M, Mazzei T, Mini E, Bartoletti R, Periti P. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. *Journal of International Medical Research.* 1990; 18: Suppl-25.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology.* 1995; 13: 2427-2430.
- Roca G, Aguilar JL, Gomar C, Mazo V, Costa J, Vidal F. Nimodipine fails to enhance the analgesic effect of slow release morphine in the early phases of cancer pain treatment. *Pain.* 1996; 68: 239-243.
- Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Galvez R, Pallares J, Vidal F et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *European Journal of Cancer.* 1994; 30A: 584-587.
- Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH et al. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05)[erratum appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 May 1;47(2):545]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2000; 46: 975-981.
- Roth A, Kolaric K. Analgetic activity of calcitonin in patients with painful osteolytic metastases of breast cancer. Results of a controlled randomized study. *Oncology.* 1986; 43: 283-287.
- Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, Martoni A, Bruni G, Pannuti F. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind, crossover trial. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy.* 1984; 18: 403-406.
- Santillan R, Hurlle MA, Armijo JA, de los MR, Florez J. Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 1998; 76: 17-26.
- Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgraduate Medical Journal.* 1987; 63: Suppl-70.
- Schmidt JD, Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Jr., Loening SA et al. Comparison of procarbazine, imidazole-carboxamide and cyclophosphamide in relapsing patients with advanced carcinoma of the prostate. *Journal of Urology.* 1979; 121: 185-189.
- Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Oncology.* 1998; 16: 1574-1581.
- Siris ES, Sherman WH, Baquiran DC, Schlatterer JP, Osserman EF, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine.* 1980; 302: 310-315.
- Small EJ, Meyer M, Marshall ME, Reyno LM, Meyers FJ, Natale RB et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *Journal of Clinical Oncology.* 2000; 18: 1440-1450.
- Smith JA, Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Urology.* 1989; 141: 85-87.
- Stambaugh J. Analgetic equivalence of Tylox and Percodan: double-blind cross-over study of patients with pain for malignancy. *Current Therapeutic Research* 1980; 27: 302-309.
- Stambaugh J, Drew J. A double-blind parallel evaluation of the efficacy and safety of a single dose of ketoprofen in cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1988; 28: Suppl-9.
- Stambaugh JE, Jr., Tejada F, Trudnowski RJ. Double-blind comparisons of zomepirac and oxycodone with APC in cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1980; 20: t-70.
- Stambaugh JE, Jr., Sarajian C. Analgesic efficacy of zomepirac sodium in patients with pain due to cancer. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1981; 21: t-7.
- Stambaugh JE, Jr. Additive analgesia of oral butorphanol/acetaminophen in patients with pain due to metastatic carcinoma. *Current Therapeutic Research* 1982; 31: 386-392.

- Stambaugh JE, Jr., Lane C. Analgesic efficacy and pharmacokinetic evaluation of meperidine and hydroxyzine, alone and in combination. *Cancer Investigation*. 1983; 1: 111-117.
- Stambaugh JE, Jr., McAdams J. Comparison of the analgesic efficacy and safety oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1987; 27: 162-166.
- Stambaugh JE, Jr., McAdams J. Comparison of intramuscular dezocine with butorphanol and placebo in chronic cancer pain: a method to evaluate analgesia after both single and repeated doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987; 42: 210-219.
- Stambaugh JE, Jr., Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988; 44: 665-669.
- Stambaugh JJr. Analgesic efficacy, safety and acceptability of zomepirac sodium in comparison to morphine sulfate in the treatment of pain secondary to malignancy. *Current Therapeutic Research* 1982; 31: 922-929.
- Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Current Therapeutic Research* 1993; 53: 435-439.
- Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1978; 23: 397-401.
- Staquet MJ. Analgesic effect of ciramadol in patients with chronic pain. *Current Medical Research & Opinion*. 1980; 6: 475-477.
- Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1989; 29: 1031-1036.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.[erratum appears in *Radiother Oncol* 1999 Nov;53(2):167 Note: Leer J[corrected to Leer JW];van Mierlo T[corrected to van Mierlo I]]. *Radiotherapy & Oncology*. 1999; 52: 101-109.
- Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, Sehlin J, Borghede G, Varenhorst E et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Research*. 1997; 17: 4717-4721.
- Sullivan BA, McKinnis R, Laufman LR. Quality of life in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind trial comparing 5-FU versus 5-FU with leucovorin. *Pharmacotherapy*. 1995; 15: 600-607.
- Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1988; 28: Suppl-54.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14: 1756-1764.
- Teshima T, Inoue T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Yamazaki H et al. Symptomatic relief for patients with osseous metastasis treated with radiation and methylprednisolone: a prospective randomized study. *Radiation Medicine*. 1996; 14: 185-188.
- Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer*. 1989; 63: Suppl-83.
- Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1999; 26: 2-7.
- Tonachella R, Curcio C, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: A double-blind within-patients comparison with pentazocine. *Current Therapeutic Research* 1985; 37: 1130-1133.
- Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1982; 50: 893-899.
- Toscani F, Gallucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Drugs*. 1993; 46: Suppl-8.
- Toscani F, Piva L, Corli O, Gallucci M, Speranza R, Tamburini M et al. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. *Arzneimittel-Forschung*. 1994; 44: 550-554.
- Turnbull R, Hills LJ. Naproxen versus aspirin as analgesics in advanced malignant disease. *Journal of Palliative Care*. 1986; 1: 25-28.
- Twycross RG. The measurement of pain in terminal carcinoma. *Journal of International Medical Research*. 1976; 4: Suppl-67.
- van Dongen RT, Crul BJ, van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clinical Journal of Pain*. 1999; 15: 166-172.
- Ventafridda V, Martino G, Mandelli V, Emanuelli A. Indoprofen, a new analgesic and anti-inflammatory drug in cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1975; 17: 284-289.
- Ventafridda V, De Conno F, Guarise G, Tamburini M, Savio G. Chronic analgesic study on buprenorphine action in cancer pain. Comparison with pentazocine. *Arzneimittel-Forschung*. 1983; 33: 587-590.
- Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1986; 1: 203-207.
- Ventafridda V, Saita L, Barletta L, Sbanotto A, De Conno F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1989; 4: 124-129.

- Ventafriidda V, Toscani F, Tamburini M, Corli O, Gallucci M, Gottlieb A et al. Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. *Arzneimittel-Forschung*. 1990; 40: 1132-1134.
- Ventafriidda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *Journal of International Medical Research*. 1990; 18: 21-29.
- Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, Eastell R, Coleman RE. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Annals of Oncology*. 1997; 8: 1243-1250.
- Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 1992; 15: 268-272.
- Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clinical Pharmacy*. 1985; 4: 53-58.
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000; 88: 2260-2266.
- Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology*. 1994; 5: 141-146.
- Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ, Duffull SB, Ravenscroft PJ, Schneider JJ. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 1992; 31: 251-254.
- Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Miser AW, van Haelst C et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Supportive Care in Cancer*. 1995; 3: 135-138.
- Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain.[erratum appears in *Acta Anaesthesiol Sin* 1007 Sep;35(3):191]. *Acta Anaesthesiologica Sinica*. 1997; 35: 25-32.
- Wool C, Prandoni P, Polistena P, Ruol A. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain: A randomised clinical trial versus diclofenac. *Current Therapeutic Research* 1991; 49: 854-861.
- Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G, Savas C, Firat D. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyron) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *American Journal of Clinical Oncology*. 1998; 21: 185-188.

3 B Litteraturliste Cochrane-oversikter (ytterligere relevante referanser)

A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *British Journal of Cancer*. 1992; 65: 934-941.

Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. 1989; 116: 67-72.

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1997; 13: 254-261.

Arican A, Icli F, Akbulut H, Cakir M, Sencan O, Samur M et al. The effect of two different doses of oral clodronate on pain in patients with bone metastases. *Medical Oncology*. 1999; 16: 204-210.

Babul N, Provencher L, Laberge F, Harsanyi Z, Moulin D. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 38: 74-81.

Bailey AJ, Parmar MK, Stephens RJ. Patient-reported short-term and long-term physical and psychologic symptoms: results of the continuous hyperfractionated accelerated [correction of accelerated] radiotherapy (CHART) randomized trial in non-small-cell lung cancer. CHART Steering Committee. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 3082-3093.

Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of pentazocine and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1966; 7: 740-751.

Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1966; 7: 436-446.

Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of profadol and morphine in patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1969; 10: 314-319.

Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. Comparisons of the analgesic effects of oral and intramuscular oxymorphone and of intramuscular oxymorphone and morphine in patients with cancer. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1977; 17: 186-198.

Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 1978; 207: 101-108.

Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 1978; 207: 92-100.

Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 1991; 9: 1397-1402.

Bernstein ZP, Yucht S, Battista E, Lema M, Spaulding MB. Proglumide as a morphine adjunct in cancer pain management. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998; 15: 314-320.

Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1993; 44: 1-5.

Blomqvist C, Elomaa I, Porkka L, Karonen SL, Lamberg-Allardt C. Evaluation of salmon calcitonin treatment in bone metastases from breast cancer--a controlled trial. *Bone*. 1988; 9: 45-51.

Boccardo F, Decensi A, Guarneri D, Rubagotti A, Oneto F, Martorana G et al. Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP). *European Urology*. 1990; 18: Suppl-53.

Bosek V, Miguel R. Comparison of morphine and ketorolac for intravenous patient-controlled analgesia in postoperative cancer patients. *Clinical Journal of Pain*. 1994; 10: 314-318.

Boureau F, Saudubray F, d'Arnoux C, Vedrenne J, Esteve M, Roquefeuil B et al. A comparative study of controlled-release morphine (CRM) suspension and CRM tablets in chronic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1992; 7: 393-399.

Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'Meara P, Maccarrone C, Bowles R et al. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1997; 14: 63-73.

Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treatment Reports*. 1985; 69: 751-754.

Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treatment Reports*. 1987; 71: 67-70.

Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. *Journal of the National Cancer Institute*. 1988; 80: 1152-1154.

Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain*. 1992; 48: 163-166.

- Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 1520-1527.
- Bruera E, Sloan P, Mount B, Scott J, Suarez-Almazor M. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14: 1713-1717.
- Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke A. Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 1999; 7: 280-283.
- Carlson RW, Borrisson RA, Sher HB, Eisenberg PD, Mowry PA, Wolin EM. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy*. 1990; 10: 211-216.
- Cascinu S, Graziano F, Alessandrini P, Ligi M, Del Ferro E, Rossi D et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Supportive Care in Cancer*. 1998; 6: 139-143.
- Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1994; 9: 363-371.
- Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*. 1994; 44: 857-861.
- Clemens MR, Fessele K, Heim ME. Multiple myeloma: effect of daily dichloromethylene bisphosphonate on skeletal complications. *Annals of Hematology*. 1993; 66: 141-146.
- Cleton FJ, Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL. Effect of long-term bisphosphonate treatment on morbidity due to bone metastases in breast cancer patients. *Recent Results in Cancer Research*. 1989; 116: 73-78.
- Coates A, GebSKI V, Bishop JF, Jeal PN, Woods RL, Snyder R et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317: 1490-1495.
- Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ, Zekri J. High dose pamidronate: clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer*. 1997; 80: Suppl-90.
- Conte PF, Giannesi PG, Latreille J, Mauriac L, Koliren L, Calabresi F et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: a randomized, multicenter phase III trial. *Annals of Oncology*. 1994; 5: Suppl-4.
- Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. *Drugs*. 1993; 46: Suppl-5.
- da Silva FC. Quality of life in prostatic carcinoma. *European Urology*. 1993; 24: Suppl-7.
- Dahm P, Lundborg C, Janson M, Olegard C, Nitescu P. Comparison of 0.5% intrathecal bupivacaine with 0.5% intrathecal ropivacaine in the treatment of refractory cancer and noncancer pain conditions: results from a prospective, crossover, double-blind, randomized study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2000; 25: 480-487.
- De Conno F, Saita L, Ripamonti C, Ventafridda V. Subcutaneous octreotide in the treatment of pain in advanced cancer patients. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1994; 9: 34-38.
- De Conno F, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 1004-1008.
- Dellemijn PL, Verbiest HB, van Vliet JJ, Roos PJ, Vecht CJ. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *European Journal of Cancer*. 1994; 30A: 1244-1250.
- Deschamps M, Band PR, Hislop TG, Rusthoven J, Iscoe N, Warr D. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1992; 7: 384-392.
- Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1995; 10: 612-623.
- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995; 61: 391-399.
- Ellemann K, Sjogren P, Banning AM, Jensen TS, Smith T, Geertsen P. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clinical Journal of Pain*. 1989; 5: 291-294.
- Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15: 2974-2980.
- Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, Porkka L, Kairento AL, Selander K et al. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet*. 1983; 1: 146-149.
- Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *International Urology & Nephrology*. 1992; 24: 159-166.
- Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzylamine hydrochloride in prevention and management of pain in oral mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1986; 62: 145-148.
- Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AH, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double-blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1992; 7: 4-11.

Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AH, MacDonald RN, Bruera E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1997; 13: 319-326.

Estape J, Vinolas N, Gonzalez B, Ingles F, Bofill T, Guzman MC et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. *Journal of International Medical Research*. 1990; 18: 298-304.

Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90: 611-616.

Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled-released morphine on quality of life for cancer pain. *Oncology Nursing Forum*. 1989; 16: 521-526.

Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *American Journal of Medicine*. 1984; 77: 78-83.

Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11: 967-972.

Fossa SD, Aaronson NK, Newling D, van Cangh PJ, Denis L, Kurth KH et al. Quality of life and treatment of hormone resistant metastatic prostatic cancer. The EORTC Genito-Urinary Group. *European Journal of Cancer*. 1990; 26: 1133-1136.

Fossa SD, Curran D, Aaronson NK, Keuppens F, Kliment J, Robinson MR et al. Quality of life of patients with newly diagnosed poor prognosis M1 prostate cancer undergoing orchiectomy without or with mitomycin C. Results from the EORTC Phase-III trial 30893. *European Urology*. 2000; 37: 541-551.

Fraser SC, Dobbs HJ, Ebbs SR, Fallowfield LJ, Bates T, Baum M. Combination or mild single agent chemotherapy for advanced breast cancer? CMF vs epirubicin measuring quality of life. *British Journal of Cancer*. 1993; 67: 402-406.

Fuccella LM, Conti F, Corvi G, Mandelli V, Randelli M, Stefanelli G. Double-blind study of the analgesic effect of indoprofen (K 4277). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1975; 17: 277-283.

Gallucci M, Toscani F, Mapelli A, Cantarelli A, Veca G, Scarcabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Arzneimittel-Forschung*. 1992; 42: 1028-1030.

Glover D, Lipton A, Keller A, Miller AA, Browning S, Fram RJ et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer*. 1994; 74: 2949-2955.

Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer*. 1989; 63: Suppl-7.

Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, Onley MM, Parish KA, Wood MM et al. Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain*. 1991; 47: 135-140.

Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain*. 1989; 38: 151-157.

Hanks GW, Twycross RG, Bliss JM. Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer. *Anaesthesia*. 1987; 42: 840-844.

Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z et al. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer*. 1994; 74: 1808-1816.

Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1997; 73: 37-45.

Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncologica*. 2000; 39: 941-947.

Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K. Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain*. 1992; 49: 301-310.

Hindley AC, Hill EB, Leyland MJ, Wiles AE. A double-blind controlled trial of salmon calcitonin in pain due to malignancy. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 1982; 9: 71-74.

Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ, Hermans J, Kroon HM, Harinck HI et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet*. 1987; 2: 983-985.

Holten-Verzantvoort AT, Zwinderman AH, Aaronson NK, Hermans J, van Emmerik B, van Dam FS et al. The effect of supportive pamidronate treatment on aspects of quality of life of patients with advanced breast cancer. *European Journal of Cancer*. 1991; 27: 544-549.

Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, Bijvoet OL, Cleton FJ, Beex LV, Blijham G et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11: 491-498.

Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335: 1785-1791.

Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled-release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia*. 1989; 44: 897-901.

Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiotherapy & Oncology*. 1992; 23: 74-78.

Houde RW, Wallenstein SL, Gogers A. Clinical pharmacology of analgesics: a method of assaying analgesics effect. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1960; 1: 174.

- Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, Holmberg E, Carstensen J, Wallgren UB et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Research*. 1999; 19: 3383-3392.
- Hunt R, Fazekas B, Thorne D, Brooksbank M. A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1999; 18: 111-119.
- Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology*. 1992; 76: 534-540.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1998; 42: 161-167.
- Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1990; 47: 639-646.
- Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain*. 1996; 67: 443-449.
- Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. 1996; 64: 293-302.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17: 2506-2513.
- Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, Sasaki H, Ota K, Omote K et al. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain*. 1996; 64: 597-602.
- Koeberle D, Bacchus L, Thuerlimann B, Senn HJ. Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain: a prospective randomized double-blind trial. *Supportive Care in Cancer*. 1999; 7: 21-27.
- Kramer JA, Curran D, Piccart M, de Haes JC, Bruning PF, Klijn JG et al. Randomised trial of paclitaxel versus doxorubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer: quality of life evaluation using the EORTC QLQ-C30 and the Rotterdam symptom checklist. *European Journal of Cancer*. 2000; 36: 1488-1497.
- Kylmala T, Tammela T, Risteli L, Risteli J, Taube T, Elomaa I. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *European Journal of Cancer*. 1993; 29A: 821-825.
- Kylmala T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain--a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 1997; 76: 939-942.
- Labianca R, Pancera G, Aitini E, Barni S, Beretta A, Beretta GD et al. Folinic acid + 5-fluorouracil (5-FU) versus equidose 5-FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of 'GISCAD' (Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer). *Annals of Oncology*. 1991; 2: 673-679.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. [erratum appears in *Lancet* 1992 Dec 5;340(8832):1420]. *Lancet*. 1992; 340: 1049-1052.
- Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology*. 1999; 90: 1528-1533.
- Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1999; 11: 663-668.
- Levick S, Jacobs C, Loukas DF, Gordon DH, Meyskens FL, Uhm K. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain*. 1988; 35: 253-258.
- Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *European Journal of Cancer*. 1991; 27: 954-958.
- Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 1993; 217: 447-455.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000; 88: 1082-1090.
- Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, Bleehen NM, Cartmell J, Girling DJ et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 1996; 8: 167-175.
- Madsen EL. Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1983; 9: 1775-1779.
- Martino G, Ventafridda V, Parini J, Emanuelli A. A controlled study on the analgesic activity of indoprofen in patients with cancer pain. 573-578. 1976. New York, Raven Press. *Pharmacological Agents in Chronic Pain, Advances in Pain Research and Therapy*.
- Martino G, Emanuelli A, Mandelli V, Ventafridda V. A controlled study of the analgesic effect of two non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain. *Arzneimittel-Forschung*. 1978; 28: 1657-1659.
- Martoni A, Guaraldi M, Camera P, Biagi R, Marri S, Beghe F et al. Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphonate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. *Oncology*. 1991; 48: 97-101.

McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *British Journal of Haematology*. 1998; 100: 317-325.

Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain*. 1993; 52: 187-192.

Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998; 15: 76-81.

Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 3656-3661.

Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2000; 20: 246-252.

Mignault GG, Latreille J, Viguie F, Richer P, Lemire F, Harsanyi Z et al. Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1995; 10: 416-422.

Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain*. 1989; 36: 177-183.

Minotti V, Betti M, Ciccarese G, Fumi G, Tonato M, Del Favero A. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 504-508.

Minotti V, De A, V, Righetti E, Celani MG, Rossetti R, Lupatelli M et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain*. 1998; 74: 133-137.

Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA*. 1974; 229: 55-59.

Moolenaar F, Meijler WJ, Frijlink HW, Visser J, Proost JH. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 56: 219-223.

Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet*. 1991; 337: 465-468.

Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiotherapy & Oncology*. 1998; 47: 233-240.

Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, Scheib T, Walter K, Nieder C et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1996; 36: 1085-1089.

O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, Miller AJ. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continus tablets in cancer patients with severe pain. *Palliative Medicine*. 1997; 11: 475-482.

O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, Huss H, Kanis JA. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 929-934.

Okawa T, Kita M, Goto M, Nishijima H, Miyaji N. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. *Radiotherapy & Oncology*. 1988; 13: 99-104.

Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17: 1654-1663.

Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 1993; 76: 672-676.

Pannuti F, Robustelli della CG, Ventaffrida V, Strocchi E, Camaggi CM. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori*. 1999; 85: 96-100.

Parris WC, Johnson BW, Jr., Croghan MK, Moore MR, Khojasteh A, Reder RF et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998; 16: 205-211.

Pasqualucci V, Tantucci C, Paoletti F, Dottorini ML, Bifarini G, Belfiori R et al. Buprenorphine vs. morphine via the epidural route: a controlled comparative clinical study of respiratory effects and analgesic activity. *Pain*. 1987; 29: 273-286.

Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11: 59-65.

Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 1998; 85: 199-201.

Portenoy RK, Maldonado M, Fitzmartin R, Kaiko RF, Kanner R. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients. *Cancer*. 1989; 63: Suppl-8.

Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*. 1999; 79: 303-312.

Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1993; 25: 805-813.

Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy & Oncology*. 1986; 6: 247-255.

Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain*. 1998; 75: 349-354.

Puglisi G, Garagiola U. Pirprofen and Pentazocine in the treatment of cancer pain. *Current Therapeutic Research* 1989; 45: 333-338.

Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology*. 1994; 31: 33-40.

Rees GJ, Devrell CE, Barley VL, Newman HF. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 1997; 9: 90-95.

Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R et al. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *European Journal of Cancer*. 1997; 33: 1583-1591.

Riccardi A, Tinelli C, Brugnattelli S, Pugliese P, Giardina V, Giordano M et al. Doubling of the epirubicin dosage within the 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide regimen: a prospective, randomized, multicentric study on antitumor effect and quality of life in advanced breast cancer. *International Journal of Oncology*. 2000; 16: 769-776.

Rizzo M, Mazzei T, Mini E, Bartoletti R, Periti P. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. *Journal of International Medical Research*. 1990; 18: Suppl-25.

Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13: 2427-2430.

Roca G, Aguilar JL, Gomar C, Mazo V, Costa J, Vidal F. Nimodipine fails to enhance the analgesic effect of slow release morphine in the early phases of cancer pain treatment. *Pain*. 1996; 68: 239-243.

Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Galvez R, Pallares J, Vidal F et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *European Journal of Cancer*. 1994; 30A: 584-587.

Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH et al. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05)[erratum appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 May 1;47(2):545]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000; 46: 975-981.

Roth A, Kolaric K. Analgetic activity of calcitonin in patients with painful osteolytic metastases of breast cancer. Results of a controlled randomized study. *Oncology*. 1986; 43: 283-287.

Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, Martoni A, Bruni G, Pannuti F. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind, crossover trial. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1984; 18: 403-406.

Santillan R, Hurlle MA, Armijo JA, de los MR, Florez J. Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 1998; 76: 17-26.

Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgraduate Medical Journal*. 1987; 63: Suppl-70.

Schmidt JD, Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Jr., Loening SA et al. Comparison of procarbazine, imidazole-carboxamide and cyclophosphamide in relapsing patients with advanced carcinoma of the prostate. *Journal of Urology*. 1979; 121: 185-189.

Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 1574-1581.

Siris ES, Sherman WH, Baquiran DC, Schlatterer JP, Osserman EF, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1980; 302: 310-315.

Small EJ, Meyer M, Marshall ME, Reyno LM, Meyers FJ, Natale RB et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 1440-1450.

Smith JA, Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Urology*. 1989; 141: 85-87.

Stambaugh J. Analgetic equivalence of Tylox and Percodan: double-blind cross-over study of patients with pain for malignancy. *Current Therapeutic Research* 1980; 27: 302-309.

Stambaugh J, Drew J. A double-blind parallel evaluation of the efficacy and safety of a single dose of ketoprofen in cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1988; 28: Suppl-9.

Stambaugh JE, Jr., Tejada F, Trudnowski RJ. Double-blind comparisons of zomepirac and oxycodone with APC in cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1980; 20: t-70.

Stambaugh JE, Jr., Sarajian C. Analgesic efficacy of zomepirac sodium in patients with pain due to cancer. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1981; 21: t-7.

Stambaugh JE, Jr. Additive analgesia of oral butorphanol/acetaminophen in patients with pain due to metastatic carcinoma. *Current Therapeutic Research* 1982; 31: 386-392.

Stambaugh JE, Jr., Lane C. Analgesic efficacy and pharmacokinetic evaluation of meperidine and hydroxyzine, alone and in combination. *Cancer Investigation*. 1983; 1: 111-117.

Stambaugh JE, Jr., McAdams J. Comparison of the analgesic efficacy and safety oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1987; 27: 162-166.

Stambaugh JE, Jr., McAdams J. Comparison of intramuscular dezocine with butorphanol and placebo in chronic cancer pain: a method to evaluate analgesia after both single and repeated doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987; 42: 210-219.

Stambaugh JE, Jr., Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988; 44: 665-669.

Stambaugh JJr. Analgesic efficacy, safety and acceptability of zomepirac sodium in comparison to morphine sulfate in the treatment of pain secondary to malignancy. *Current Therapeutic Research* 1982; 31: 922-929.

Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Current Therapeutic Research* 1993; 53: 435-439.

Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1978; 23: 397-401.

Staquet MJ. Analgesic effect of ciramadol in patients with chronic pain. *Current Medical Research & Opinion*. 1980; 6: 475-477.

Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1989; 29: 1031-1036.

Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.[erratum appears in *Radiother Oncol* 1999 Nov;53(2):167 Note: Leer J[corrected to Leer JW];van Mierlo T[corrected to van Mierlo I]]. *Radiotherapy & Oncology*. 1999; 52: 101-109.

Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, Sehlin J, Borghede G, Varenhorst E et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Research*. 1997; 17: 4717-4721.

Sullivan BA, McKinnis R, Laufman LR. Quality of life in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind trial comparing 5-FU versus 5-FU with leucovorin. *Pharmacotherapy*. 1995; 15: 600-607.

Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1988; 28: Suppl-54.

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14: 1756-1764.

Teshima T, Inoue T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Yamazaki H et al. Symptomatic relief for patients with osseous metastasis treated with radiation and methylprednisolone: a prospective randomized study. *Radiation Medicine*. 1996; 14: 185-188.

Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer*. 1989; 63: Suppl-83.

Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1999; 26: 2-7.

Tonachella R, Curcio C, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: A double-blind within-patients comparison with pentazocine. *Current Therapeutic Research* 1985; 37: 1130-1133.

Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1982; 50: 893-899.

Toscani F, Gallucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Drugs*. 1993; 46: Suppl-8.

Toscani F, Piva L, Corli O, Gallucci M, Speranza R, Tamburini M et al. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. *Arzneimittel-Forschung*. 1994; 44: 550-554.

Turnbull R, Hills LJ. Naproxen versus aspirin as analgesics in advanced malignant disease. *Journal of Palliative Care*. 1986; 1: 25-28.

Twycross RG. The measurement of pain in terminal carcinoma. *Journal of International Medical Research*. 1976; 4: Suppl-67.

van Dongen RT, Crul BJ, van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clinical Journal of Pain*. 1999; 15: 166-172.

Ventafridda V, Martino G, Mandelli V, Emanuelli A. Indoprofen, a new analgesic and anti-inflammatory drug in cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1975; 17: 284-289.

Ventafridda V, De Conno F, Guarise G, Tamburini M, Savio G. Chronic analgesic study on buprenorphine action in cancer pain. Comparison with pentazocine. *Arzneimittel-Forschung*. 1983; 33: 587-590.

Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1986; 1: 203-207.

Ventafridda V, Saita L, Barletta L, Sbanotto A, De Conno F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1989; 4: 124-129.

Ventafridda V, Toscani F, Tamburini M, Corli O, Gallucci M, Gottlieb A et al. Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. *Arzneimittel-Forschung*. 1990; 40: 1132-1134.

- Ventafriidda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *Journal of International Medical Research*. 1990; 18: 21-29.
- Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, Eastell R, Coleman RE. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Annals of Oncology*. 1997; 8: 1243-1250.
- Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 1992; 15: 268-272.
- Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clinical Pharmacy*. 1985; 4: 53-58.
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000; 88: 2260-2266.
- Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology*. 1994; 5: 141-146.
- Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ, Duffull SB, Ravenscroft PJ, Schneider JJ. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 1992; 31: 251-254.
- Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Miser AW, van Haelst C et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Supportive Care in Cancer*. 1995; 3: 135-138.
- Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain.[erratum appears in *Acta Anaesthesiol Sin* 1007 Sep;35(3):191]. *Acta Anaesthesiologica Sinica*. 1997; 35: 25-32.
- Wool C, Prandoni P, Polistena P, Ruol A. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain: A randomised clinical trial versus diclofenac. *Current Therapeutic Research* 1991; 49: 854-861.
- Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G, Savas C, Firat D. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *American Journal of Clinical Oncology*. 1998; 21: 185-188.

Vedlegg 4 Dokumentasjon fra systematiske oversikter

4 A Dokumentasjon fra AHRQ-rapporter

Appendix 4 A Description of AHRQ-reports (HTA-reports) included in the documentary basis of the systematic review

Title	Management of cancer pain. Evidence Report/Technology Assessment No 35. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2001 (22)
Objectives	To summarise published evidence on the prevalence of cancer-related pain and the efficacy of drug and nondrug therapies for its treatment.
Methods	Systematic review of epidemiological surveys of cancer pain and randomised controlled trials (RCTs) of cancer pain treatment. Meta-analyses performed if sufficient data to address a specific question. Data were also extracted from non-randomised studies. <i>Search strategy:</i> Medline, CancerLit, Cochrane Controlled Trials Registry 1966 to December 1998. <i>Selection criteria:</i> English language human studies. Cancer-related pain defined as pain caused by cancer, by cancer treatment (such as surgery), or by side effects of treatment (acute postoperative pain was excluded). Observational studies on the epidemiology of cancer pain, RCTs and selected non-RCTs that assessed the effects of treatments.
Participants	No restrictions on age, gender, ethnicity or type of cancer.
Interventions	<i>Interventions according to mandate:</i> Opioids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen (paracetamol), adjuvant analgesics, chemotherapy, hormones, bisphosphonates, invasive treatments (spinal/epidural analgesics, nerve blocks), external beam radiation, radionuclide. <i>Additional interventions:</i> Nonpharmacological physical or psychological treatments such as acupuncture, relaxation, massage, exercise, music etc.
Outcome measures	Pain and adverse effects.
Description of studies	<i>Literature base according to mandate:</i> A total of 158 RCTs: Opioids 39 RCTs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol 40 RCTs, adjuvant analgesics 12 RCTs, chemotherapy 7 RCTs, hormones 4 RCTs, bisphosphonates 29 RCTs, spinal/epidural analgesics 4 RCTs, nerve blocks 5 RCTs, external beam radiation 14 RCTs, radionuclide 4 RCTs.
Quality of studies	Grading of evidence for RCTs was synthesised from four dimensions: internal validity (A – least bias, B – susceptible to some bias, C – likely to have large bias, I – inadequately reported), applicability (A – high degree, B – restricted, C – very limited or not), I – uncertain), study size, and magnitude of treatment effect (+++ large difference, ++ most difference, + small difference, ± no difference, - negative), were large difference in effect not necessary imply a statistically significant difference. For most treatment modalities there were many RCTs of poor methodological quality.
Data analysis	Heterogenous reporting of outcomes, nonuniformity of pain measurements, and incomplete reporting of relevant data precluded all but three meta-analyses. The comparisons were: controlled-release morphine versus aqueous morphine administered orally (RCTs), oral versus rectally administered controlled-release morphine (2 RCTs), and NSAIDs with NSAIDs plus opioids (3 RCTs).
Results	<i>Metaanalyses:</i> None of the metaanalyses found any difference between the treatment arms. <i>Main results according to structured abstract in AHRQ 35:</i> The median number of patients enrolled in randomised trials of primary analgesics (NSAIDs, opioids, and adjuvants) was 70 or fewer. Information about location, nature, and mechanism of pain before and after treatment was minimal for all interventions examined. Heterogenous reporting of outcomes, nonuniformity of pain measurements, and incomplete reporting of relevant data precluded all but three meta-analyses. NSAIDs or opioids independently reduce cancer-related pain, as do adjuvants such as antidepressants or anticonvulsants. Few studies evaluate the safety and efficacy of NSAIDs for cancer pain beyond a few days; as many are single-dose studies. The studies examined neither separated the analgesic efficacy of NSAIDs and opioids nor indicated that NSAIDs are especially effective for bone pain nor disclosed incremental efficacy of adding a “week” opioid to an NSAID. Comparison between dosages and delivery forms of systematically administered opioids are limited. Radionuclides and bisphosphonates reduce pain from bone involvement by tumor, as does external beam radiation, although studies of the latter lack no-radiation controls. Neurolytic celiac block is effective. The analgesic efficacy of palliative chemotherapy and hormonal interventions is difficult to estimate because of inadequate data.
Conclusions	<i>Conclusions according to structured abstract in AHRQ 35:</i> Randomised studies established that many current treatment modalities can individually reduce pain. These trials constitute 1 percent of the published literature on cancer pain, enroll 1 in 10,000 patients at risk of cancer pain in developed countries, are often heterogenous, and are often of poor methodological quality. Many clinical questions remain unanswered and preclinical insight untranslated because of lack of high-quality evidence. Age, gender, genetics, psychological context, and culture affect pain and analgesic efficacy. Multiple mechanisms of cancer pain exist. Despite the importance of pediatric cancer pain control, very few studies focus on children. High-quality trials are needed to advance progress in cancer pain relief.
Quality assessment	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Adequate literature search (only English language studies), however Cochrane-reviews (see below) covering the same time period as AHRQ (including 2000) were found

	to supplement the AHRQ-reports with as many as 69 RCTs. Methodological quality of included studies assessed and rated according to internal validity, effect size and applicability, however, the studies were not assigned an overall quality score important to weight studies. Data from all studies irrespective of methodological quality were reported and used to summarise overall treatment effects. The reason for mostly using a qualitative method of summarising the results related to pain and adverse effects stated.
Comments	Most documentation was not easy accessible (scattered throughout the report, complicated tables). The quality of the literature search is questionable as the AHRQ-reports have overlooked many relevant studies included in Cochrane-reviews. Treatment effects were generally reported using an effect size scale (+++, ++, +, ±, og -) reflecting the magnitude of effects rather than the effect estimate. There is very little information of relative or absolute difference between outcomes in treatment arms of studies, both in text and evidence tables. The quality of the the totality of the evidence presentes is reduced both by restricted information of overall study quality, inadequate reporting of effect estimates, and the fact that low-quality studies not are excluded before synthesising the overall documentation addressing spesific questions.
Overall quality	Acceptable (moderate) quality.

Title	Management of cancer symptoms: pain, depression and fatigue. Evidence Report/Technology Assessment No 61. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2002 (23)
Objectives	To summarise published evidence on prevalence, assessment and treatment of cancer-related pain, depression and fatigue. To update evidence on cancer-related pain from AHRQ 35.
Methods	The same search strategy as used in AHRQ 35 was applied to identify new randomised controlled studies (RCTs) published in the period from December 1998 through June 2001. Otherwise equivalent to AHRQ 35.
Participants	Equivalaent to AHRQ 35
Interventions	<i>According to mandate:</i> Equivalent to AHRQ 35
Outcome measures	<i>According to mandate:</i> Equivalent to AHRQ 35
Description of studies	<i>Literature base according to mandate:</i> A total of 26 RCTs: Opioids 6 RCTs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 1 RCTs, adjuvant analgesics 2 RCTs, chemotherapy 6 RCTs, bisphosphonates 5 RCTs, spinal/epidural analgesics 3 RCTs, nerve blocks 0 RCTs, and external beam radiation 3 RCTs..
Quality of studies	Equivalent to AHRQ 35
Data analysis	Equivalent to AHRQ 35, except no metaanalyses.
Results	<i>According to mandate (and structured abstract in AHRQ 61):</i> More than 100 scales or instruments have been used to assess pain. Studies published in the interim since our earlier evidence report on the management of cancer pain do not change the conclusion of that report.
Conclusions	<i>According to mandate (and structured abstract in AHRQ 61):</i> Despite numerous instruments having been developed to assess pain, optimal and standardased assessment methods in clinical practice have not been determined. Even in areas where efficacious treatment options exist, there are few high-quality randomised trials to giude the selection of optimal treatment alternative. There is a paucity of studies in the pedriatic population and research in children is urgently needed.
Quality assessment	Equivalent to AHRQ 35
Comments	Evidence tables in AHRQ 61 were generally more informative on effect estimates than AHRQ 35. Otherwise equivalent to AHRQ 35.
Overall quality	Acceptable (moderate) quality.

4 B Dokumentasjon fra Cochrane-oversikter

Appendix 4 B Description of Cochrane Reviews included in the documentary basis of the systematic review

1.

Title	Hydromorphone for acute and chronic pain (24)
Objectives	To assess the evidence for the effect of hydromorphone in the management of pain.
Methods	Systematic review of 43 randomised controlled studies (RCTs), a total of 2725 patients.
Participants	All patients, suffering from any illness, with both acute or chronic pain, including cancer pain and post-operative pain. Adults and children, both male and female, of any age.
Interventions	Hydromorphone versus placebo or another analgesic (opioid or other active control), regardless of duration of treatment (single or multiple doses) or mode of administration (oral/parenteral/epidural).
Outcome measures	Primary outcomes: pain and adverse effects (measured by validated assessment tools). Secondary outcomes: requirement for breakthrough analgesia and patient preference.
Description of studies	11 RCTs involved chronic pain conditions (all cancer), 32 RCTs acute pain. 3 RCTs were placebo-controlled, all in the acute pain setting. In 40 RCTs hydromorphone was compared with other opioids (including morphine and oxycodone), bupivacaine and with itself, using different formulations. <i>Literature base according to mandate:</i> 11 RCTs relevant according to mandate, a total of 645 patients. The studies almost exclusively involved patients with chronic cancer-related pain (one study included 2 additional patients with AIDS-related pain). All studies were active controlled (none were placebo-controlled). One study with “proxy”-reported pain was excluded from the final analysis. Among the remaining 10 RCTs hydromorphone itself was the active control in 6 studies, morphine in 3 studies and oxycodone in 1 study. 6 studies used a “double-dummy” design. A cross-over model was used in 8 studies. Pain intensity, the need for rescue analgesia and adverse effects were the primary outcome measures in 8 RCTs, in 2 RCTs relative potency and equi-analgesic dose ratios were the primary endpoints. All studies were small (8-100 patients).
Quality of studies	Approximately half of the 43 RCTs included received a low quality score. Of the 11 relevant RCTs reporting cancer pain, 8 studies received a quality score of 3 and 5 using the Jadad-scale*. On the basis of allocation concealment all studies were graded as B (unclear allocation).
Data analysis	The heterogeneity of the studies precluded combination of data and results. A metaanalysis was therefore not possible.
Results	<i>Results according to mandate:</i> Overall, hydromorphone appears to be a potent analgesic. The limited number of studies available suggests that there is little difference between morphine and hydromorphone in terms of analgesic efficacy, adverse effect profile and patient preference.
Conclusions	<i>Conclusions as stated by the authors:</i> The studies included in this review varied in terms of quality and methodology. However, the majority demonstrated that hydromorphone is a potent analgesic, that the clinical effects of hydromorphone appear to be dose-related, and that the adverse effect profile of hydromorphone is similar to that of other strong opioid agonists. The evidence available does not convincingly demonstrate clinical superiority of hydromorphone over strong opioid analgesics. At present morphine remains the “gold standard” for the management of moderate to severe cancer pain. Neither hydromorphone/morphine analgesic ratio nor the use of hydromorphone in renal impairment is settled. <i>Conclusions according to mandate:</i> For chronic cancer pain, the limited number of studies available suggests that there is little difference between morphine and hydromorphone in terms of analgesic efficacy, adverse effect profile and patient preference.
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (both published and unpublished data). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. The reason for using a qualitative method of summarising the results related to bone pain and other outcome measures stated.
Comments	7 out of 11 relevant RCTs not covered in the AHRQ-reports, 2 of which are book-chapters and 1 that is unpublished data.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad’s scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

2.

Title	Oral morphine for cancer pain (25)
Objectives	To determine the efficacy of oral morphine in relieving cancer pain. To assess the incidence and severity of adverse effects.
Methods	Systematic review of 45 randomised controlled studies (RCTs), a total of 3061 patients.
Participants	Adults and children with cancer pain requiring treatment with opioids.
Interventions	Oral morphine preparations compared with placebo, an alternative morphine preparation (oral or other route of administration), or an active control (other opioid or non-opioid).
Outcome measures	Patient-reported pain relief (expressed using validated pain scales), rescue medication, adverse effects and others.

Description of studies	<p>Quasi-randomised studies and trials with fewer than 10 subjects excluded from literature base.</p> <p>24 RCTs compared alternative oral morphine preparations: oral sustained release morphine (MRS) versus immediate release morphine (MIR) (14 studies), MSR versus MSR in different strength (8 studies), MRS tablet with MSR suspension (1 study), and MSR versus MSR at different dose frequencies (1 study).</p> <p>5 RCTs compared oral morphine with alternative morphine preparations (other than oral): oral MSR versus rectal MSR (2 studies), MSR versus non-opioids (1 study), oral morphine with epidural morphine (1 study), and MIR versus MIR by different route of administration (1 study).</p> <p>15 RCTs compared oral morphine preparations with active control: MRS versus other opioid (9 studies), MIR versus other opioid (5 studies), and MIR with non-opioids (1 study).</p> <p>This grouping can be further sub-divided in smaller groups.</p> <p>All studies were of adult subjects. Trial size varied from 11 to 699 subjects. The majority of studies were conducted using a double-blind, double-dummy technique.</p> <p><i>Literature base according to mandate:</i> All included studies relevant according to mandate.</p>
Quality of studies	The overall quality of the included studies was high. Trial quality assessed using the Oxford (Jadad) Scale* showed a medium quality score of 4 (28 RCTs \geq 3, 17 RCTs $<$ 3). Allocation concealment assessed and graded as D (allocation concealment not used) for all studies.
Data analysis	There were insufficient comparable data for metaanalysis to be undertaken.
Results	<p><i>Results according to mandate:</i></p> <p>Morphine was shown to be an effective analgesic. Pain relief did not differ between MSR and MIR. Sustained release versions of morphine were effective for 12 or 24 hours dosing depending on the formulation. Adverse effects were common but only 4% of patients discontinued treatment because of intolerable adverse effects.</p>
Conclusions	<p><i>Conclusions according to mandate:</i></p> <p>The randomised trial literature for morphine is small given the importance of this medicine. Most trials recruited fewer than 100 participants, and did not provide appropriate data for metaanalysis. Trial design was frequency based on titration of morphine or comparator to achieve adequate analgesia, the crossing subjects over in crossover design studies. It is not clear if these trials are sufficiently powered to detect any clinical differences between formulations or comparator drugs.</p>
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (no restrictions on language, only full journal publication included). Methodological quality of included studies assessed, however, the quality scores were not used to weight studies.
Comments	23 out of 45 relevant RCTs not covered in the AHRQ-reports. Of the non-identified studies 2 are published in 2001 and 2002, i.e. after the literature search for the AHRQ-reports. These studies were not identified in the literature base of own literature assessment. A few other non-identified studies are book-chapters or meeting abstracts.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

3.

Title	Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (26)
Objectives	To determine the effectiveness and adverse effects of ketamine as an adjuvant to opioids in the treatment of cancer pain.
Methods	A systematic review of 2 randomised controlled studies, a total of 30 patients. Further description of 30 reports (case reports and open label uncontrolled studies).
Participants	Adult patients (over 18 years) with cancer and pain currently treated by an opioid agonist (e.g. morphine, fentanyl, oxycodone), in any dose and by any route. Patients on established NMDA-receptor antagonist treatment before the study began excluded.
Interventions	Addition of ketamine, given by any route of administration, in any dose, to pre-existing opioid-treatment given by any route and in any dose.
Outcome measures	<p>Primary outcomes: patient-reported pain intensity and pain relief, assessed using validated measures on movement and rest (e.g. visual analogue scales and verbal rating scales).</p> <p>Secondary outcomes: total opioid consumption, rescue medication, adverse effects, study withdrawals and dropouts.</p>
Description of studies	<p>Both RCTs with cross-over design. One placebo- and one active-controlled trial.</p> <p><i>Literature base according to mandate:</i> All included studies relevant according to mandate.</p>
Quality of studies	The overall quality of the two included RCTs was moderate. Both studies received a quality score of 3 using the Oxford (Jadad) quality scale*. The two included trials scored 12 and 13 respectively on the Oxford Pain Validity Scale.
Data analysis	It was not possible to perform a qualitative meta-analysis because of the small number of patients and heterogeneity of the data. Only a description of the two included studies is given in the review.
Results	<p><i>Results according to mandate:</i></p> <p>Both RCTs conclude that ketamine improves the effectiveness of morphine in the treatment of cancer pain. Some patients experienced hallucinations on both ketamine plus morphine and morphine alone (and were treated successfully with diazepam). No other serious adverse effects were reported.</p>
Conclusions	<p><i>Conclusions according to mandate:</i></p> <p>Current evidence is insufficient to assess the benefits and harms of ketamine as an adjuvant to opioids for the relief of cancer pain. More randomised controlled trials are needed.</p>
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (no language restriction, both published and unpublished data). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. The reason for using a qualitative method of summarising the results related to pain and other outcome

	measures stated.
Comments	One of the two RCTs not covered in the AHRQ-reports.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

4.

Title	Calcitonin for metastatic bone pain (27)
Objectives	To assess the effectiveness of calcitonin in controlling metastatic bone pain and reducing bone complications (hypercalcemia, fractures and nervous compression) in patients with bone metastases.
Methods	Systematic review of 2 randomised controlled studies (RCTs), a total of 90 patients.
Participants	Patients (all women) with bone metastatic pain caused by any primary tumour, diagnosed by any radiographic process.
Interventions	Calcitonin versus placebo (rescue medication in both groups). Comparison of different doses/models.
Outcome measures	Outcome measures collected: pain (pain assessed at baseline and postintervention, rescue medication at baseline and postintervention, and pain relief), bone metastatic complications (hypercalcemia, bone fracture, nerve root and bone marrow compression), quality of life, adverse effects, and more. Primary outcome: bone pain. Secondary outcome: bone complications, adverse effects, and other. Only patient-reported pain collected (pain rated by physicians, nurses or carers were not collected).
Description of studies	2 small randomised, double-blind clinical trial with pain as the major outcome measure, assessed at 4 weeks or longer (published 1986 and 1988, respectively). Both studies analysed women with breast cancer and pain from bone metastases with either a dose of 100 IU/day subcutaneous calcitonin or placebo. <i>Literature base according to mandate:</i> Both included studies relevant according to mandate.
Quality of studies	The overall quality of the included studies was acceptable (moderate). Both studies scored highly in both the Oxford (Jadad) scale* and the Oxford Pain Validity Score (159). None of the studies described the method for randomisation (allocation) concealment and are classified as B (unclear).
Data analysis	Only 2 RCTs eligible for inclusion. Metaanalysis of the data not possible except from any adverse effects.
Results	<i>Results according to mandate:</i> Of the 2 small studies included, one study showed non-significant reduction in pain, the second study provided no evidence that calcitonin reduced analgesia consumption. There were no studies providing information on both variables (pain reduction and analgesic consumption). There was no evidence of the effect of calcitonin on improving quality of life. Although not statistically significant, a greater number of patients with any adverse effect were observed in the groups given calcitonin compared with placebo in both studies. In addition, evidence for the effect of calcitonin on controlling bone complications was not found.
Conclusions	<i>Conclusions according to mandate:</i> The limited evidence currently available for systematic review does not support the use of calcitonin to control pain for bone metastases. Until new studies provide additional information on this treatment, other therapeutic approaches should be considered.
Quality assessment*	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (no restrictions on status or language of publications). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. The reason for using a qualitative method of summarising the results related to bone pain and other outcome measures stated.
Comments	Due to small number of patients the conclusions cannot be considered reliable and are susceptible to change in the future after publication of new reports that may provide further information. Assessment of the quality of included studies and reporting of results not in accordance with the AHRQ-reports. One study included in AHRQ excluded from this Cochrane-review due to follow-up less than 4 weeks.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

5.

Title	Bisphosphonates for breast cancer (28).
Objectives	To summarise the effect of bisphosphonates on skeletal events, bone pain, quality of life and survival in women with early and advanced breast cancer.
Methods	Systematic review of 19 randomised controlled studies (RCTs), a total of 6395 patients.
Participants	Women with a history of breast cancer.
Interventions	Treatment with a bisphosphonate versus the same treatment without a bisphosphonate. Treatment with one bisphosphonate with treatment with a different bisphosphonate.
Outcome measures	Skeletal events, bone pain, quality of life and survival. Primary outcome: number of skeleton events, defined as five events including development or progression of bone pain. Secondary outcomes: six outcomes including time to a skeleton event, overall survival, quality of life and adverse drug-related events.
Description of studies	17 RCTs compared a bisphosphonate with open or placebo control, 2 RCTs compared different bisphosphonates. 16 RCTs examined women with advanced breast cancer (3 RCTs with early breast cancer); 13 with clinically

	<p>evident bone metastases and 3 studies without clinically evident bone metastases.</p> <p>In women with advanced breast cancer and clinically evident bone metastases the proportion of patients developing skeletal events was reported in 7 RCTs, the overall skeletal event rate in 8 RCTs, the time to skeletal event in 4 RCTs, overall survival in 8 RCTs, and bone pain in 10 RCTs.</p> <p>The effects of bisphosphonates on patient-related quality of life using a reference scale were tested in 7 RCTs. Toxicity or adverse effects were described in 14 RCTs.</p> <p><i>Literature base according to mandate:</i> 10 RCTs relevant according to mandate. All studies reporting bone pain examined women with advanced breast cancer with clinically evident bone metastases, comparing bisphosphonates with placebo or no bisphosphonates, using a referenced pain scale. 3 RCTs compared a bisphosphonate with open control/no bisphosphonate, 5 RCTs with placebo control, and 2 RCTs with a different bisphosphonate. The bisphosphonates analysed were pamidronate, clodronate, ibandronate and zoledronate (none analysed etidronate).</p>
Quality of studies	<p>The overall quality of the included studies was good.</p> <p>Using the MERGE criteria for assessing study quality 26% were rated to A (low risk of bias), 63% to B1 (low to moderate risk of bias), and 11% to B2 (moderate to high risk of bias), none were rated to C (high risk of bias).</p> <p>Of the 10 RCTs reporting bone pain, 4 studies were rated as A, 5 studies as B1, and 1 study as B2, on the MERGE-scale. Regarding allocation concealment 8 RCTs were classified as A (adequate), 1 RCT as B (unclear), and 1 RCT as inadequate.</p>
Data analysis	<p>Because of differences in the ways pain outcomes were reported, no metaanalysis was performed.</p> <p>The reviewers used a subjective qualitative scale to summarise pain data.</p>
Results	<p><i>Results according to mandate:</i> Significant improvements in pain were reported in 4 RCTs (bisphosphonate in comparison with placebo or no bisphosphonate): bone pain is significantly reduced by higher doses of intravenous pamidronate (372 participants), intravenous ibandronate (462 participants, abstract presentation only), oral clodronate (144 participants) and oral pamidronate (161 participants). No significant difference in overall pain was observed between other comparisons (including bisphosphonate in comparison with a different bisphosphonate).</p>
Conclusions	<p><i>Conclusions as stated by the authors:</i> In woman with advanced breast cancer and clinically evident bone metastases, the use of bisphosphonates (oral or intravenous) in addition to hormone therapy or chemotherapy, when compared with placebo or no bisphosphonates, reduces the risk of developing a skeletal event and the skeletal event rate, as well as increasing the time to skeletal event. Bisphosphonates may also reduce bone pain in women with advanced breast cancer and clinically evident bone metastases. Treatment with bisphosphonates does not appear to affect survival in women with advanced breast cancer.</p> <p><i>Conclusions according to mandate:</i> Intravenous pamidronate (90 mg) every 3-4 weeks (in addition to chemotherapy or hormone therapy) is effective in reducing bone pain. Intravenous pamidronate appears to be equivalent to intravenous zoledronate (4 mg every 3-4 weeks). Oral clodronate (1600 mg daily) (in addition to chemotherapy or hormone therapy) may reduce bone pain. Conclusion about ibandronate must await publication and review of the completed trial.</p>
Quality assessment*	<p>Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search. Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. The reason for using a qualitative method of summarising the overall results related to bone pain is stated.</p>
Comments	<p>7 out of 10 relevant RCTs not covered in the AHRQ-reports.</p> <p>One RCT (Rosen et al. 2001) included in the literature base of own literature assessment (ref).</p> <p>The authors have not in their quality assessment taken into account whether analgesic consumption is reported simultaneously with pain score (essential for analysing the effect on bone pain).</p>
Overall quality	Moderate quality.

* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

6.

Title	Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (29)
Objectives	To determine the effectiveness of bisphosphonates for the relief of pain from bone metastases.
Methods	Systematic review of 30 randomised controlled studies (RCTs), a total of 3682 patients.
Participants	Patients with bony metastases from any primary neoplasms (breast cancer, prostate cancer, multiple myeloma, any primary cancer).
Interventions	Bisphosphonate (oral or intravenous) versus placebo or open control. Different doses/types of bisphosphonates.
Outcome measures	<p>Pain (patient-reported) and/or analgesic consumption.</p> <p>Primary outcome: proportion of patients with pain relief.</p> <p>Secondary outcome: proportion of patients with reduction in analgesics, mean/median pain score, mean/median analgesic consumption, other pain and analgesics endpoints, adverse drug reaction, quality of life.</p>
Description of studies	<p>25 RCTs with placebo or open control (21 blinded placebo, 4 open control), 5 RCTs with active control.</p> <p>25 RCTs addressed the primary objective of the review.</p> <p>5 RCTs designed with pain relief as a primary outcome.</p> <p>Mean/median pain score available from 7 RCTs.</p> <p>Proportion of patients with reduction in analgesics available in 5 RCTs.</p> <p>Mean analgesic consumption reported in 3 RCTs.</p> <p>Nausea and vomiting reported in 24 RCTs.</p> <p>Quality of life comparisons presented in four RCTs, only one within the time frame of interest.</p>

	Etidronate was used in 3 RCTs, pamidronate in 12 RCTs, clodronate in 15 RCTs (none analysed zoledronate). <i>Literature base according to mandate:</i> All included studies relevant according to mandate.
Quality of studies	The overall quality of the included studies was acceptable (moderate). The quality of the included studies all rated to D with respect to allocation concealment (allocation concealment not used). The quality scores ranged from 1 to 5 with a median of 3 using the Oxford (Jadad) scale*.
Data analysis	For each outcome, there were few studies with available data. As a result, metaanalysis was only performed for some outcomes.
Results	<i>Results according to mandate:</i> For the proportion of patients with pain relief pooled data from 8 RCTs showed benefit for the treatment group. For the proportion of patients with reduction in analgesics pooled data from 5 RCTs showed benefit for the treatment group. Pooled data showed a non-significant trend for increased nausea and vomiting in the treatment group. One RCT showed a small improvement in quality of life for the treatment group (at 4 weeks).
Conclusions	<i>Conclusions according to mandate:</i> There is evidence to support the effectiveness of bisphosphonates in providing some pain relief for bone metastases. There is insufficient evidence to recommend bisphosphonates for immediate effect, as first line therapy, to define the most effective bisphosphonates or their relative effectiveness for different primary neoplasms. Bisphosphonates should be considered where analgesics and/or radiotherapy are inadequate for the management of painful bone metastases.
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search. Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. The reason for either using a qualitative or quantitative method of summarising the overall results is stated. The quality scores were not used to weight the results (but used for sensitivity analyses to address the impact of quality on the primary conclusions).
Comments	The authors have not in their quality assessment taken into account whether analgesic consumption is reported simultaneously with pain score (essential for analysing the effect on bone pain). No analgesic information is provided in 14 RCTs. 13 RCTs did not specify whether pain was patient or physician reported. 6 RCTs do not specify the pain assessment tools used.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

7.

Title	Bisphosphonates in multiple myeloma (30)
Objectives	Primary: to determine whether adding bisphosphonates to standard therapy in multiple myeloma decreases skeletal-related morbidity (pathological fractures), skeletal-related mortality and overall mortality. Secondary: to determine the effects of bisphosphonates on pain, quality of life and incidence of hypercalcemia.
Methods	Systematic review of 11 randomised controlled studies (RCTs), a total of 2183 patients.
Participants	Patients with the diagnosis of multiple myeloma as defined by the researchers in each study (no uniform criteria for diagnosis).
Interventions	Bisphosphonate versus placebo control or versus no treatment.
Outcome measures	Mortality, skeletal-events (vertebral and non-vertebral fractures), incidence of hypercalcemia, pain, adverse events and quality of life.
Description of studies	11 RCTs, 1113 patients included in bisphosphonates groups and 1070 in control groups. 8 RCTs compared a bisphosphonate with placebo control (double-blinded), 3 RCTs with no treatment. 2 RCTs reported effects of etidronate, 4 RCTs of pamidronate, 4 RCTs of clodronate, and 1 RCT of ibandronate (none analysed zoledronate). Mortality reported in 10 RCTs, vertebral fractures in 7 RCTs, non-vertebral fractures in 6 RCTs, hypercalcemia in 8 RCTs, pain in 8 RCTs, and all gastro-intestinal symptoms in 6 RCTs (none reported quality of life). <i>Literature base according to mandate:</i> 8 RCTs relevant according to mandate. Effect on pain was not uniformly described. A total of 1281 patients; 657 treated patients and 624 controls. 1 RCTs reported effects of etidronate, 2 RCTs of pamidronate, 4 RCTs of clodronate, and 1 RCT of ibandronate
Quality of studies	The overall quality of the included studies was good. Studies were classified according to the Jadad's scale* and details regarding the method of allocation concealment. All but one of the eligible studies were of good quality (10 RCTs with Jadad score 3-5 and 1 RCT with Jadad score 1). Regarding allocation concealment 6 RCTs were classified as A (adequate) and 5 RCTs as B (unclear).
Data analysis	Metaanalysis performed for all outcomes (except quality of life). Data on pain were extractable from 8 RCTs.
Results	<i>Results according to mandate:</i> The pooled analysis of the published evidence demonstrates beneficial effect of bisphosphonates in amelioration of pain, the benefit was most apparent with clodronate and pamidronate. On average, for 11 patients treated one patient will not experience pain. There were no significant adverse effects associated with the administration of bisphosphonates (gastro-intestinal symptoms most common side effect).
Conclusions	<i>Conclusions as stated by the authors:</i> Adding bisphosphonates to the treatment of myeloma reduces pathological vertebral fractures and probably pain, but (from the published evidence) not mortality. According to current evidence, clodronate or pamidronate may be the preferred agents.

	<i>Conclusions according to mandate:</i> Bisphosphonates show beneficial effects on bone pain. However, the heterogeneity in the methods used to assess pain make it difficult to make any recommendations based on this outcome.
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (only published data considered). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. Quantitative method of summarising the overall results.
Comments	The authors have not in their quality assessment taken into account whether analgesic consumption is reported simultaneously with pain score (essential for analysing the effect on bone pain). Analgesic information only available in 4 RCTs. No information whether pain was patient or physician reported.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (Jadad 159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

8.

Title	Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy (31)
Objectives	To undertake a systematic review and meta-analysis of single fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for metastatic bone pain relief and prevention of bone complications.
Methods	Systematic review of 11 randomised controlled trials (RCTs), a total of 3435 patients.
Participants	Patients with painful bone metastases from any primary tumour.
Interventions	Single fraction external radiotherapy versus multifraction external radiotherapy. Studies of pain relief comparing radioisotopes were excluded.
Outcome measures	Pain (at least one pain outcome measure). All types of pain outcome assessment allowed. Other outcome measures include the re-treatment rate, frequency of pathological fracture and spinal cord compression.
Description of studies	None of the studies were blinded (not feasible for radiotherapy treatment). 9 RCTs were two-arm studies i.e. single fraction versus multifraction. 2 RCTs were three-arm studies: single fraction versus two different multifraction schemes. The commonest primaries were prostate cancer, breast cancer and lung cancer. The most common treatment sites were spine and pelvis. All studies reported overall pain response as one of the outcomes. 7 studies reported complete pain response. 5 studies reported re-treatment rate, 5 studies reported data for pathological fracture, 3 studies reported the spinal cord compression rates, and 10 studies reported side effects of the treatment. <i>Literature base according to mandate:</i> All included studies relevant according to mandate.
Quality of studies	The overall quality of the included studies was moderate. Only one study reported the randomisation procedure, i.e. on the basis of allocation concealment 10 studies were graded as B and one study as A). As the blinding is usually not feasible for radiotherapy treatment, the scoring questions for blinding were omitted in the quality evaluation. Three studies reported the reason for withdrawals and dropouts. None of the studies received a quality score higher than 3 on the Jadad-scale*.
Data analysis	The results were pooled using meta-analysis to estimate the effect of treatment on pain response, re-treatment rate, pathological fracture rate and spinal cord compression rate.
Results	<i>Results according to mandate:</i> No difference in overall pain response rates between single fraction versus multifraction external radiotherapy. No difference in complete pain response rates between the two radiotherapy schedules. The commonest side effects reported were nausea and vomiting and were similar in severity for both treatment arms.
Conclusions	<i>Conclusions according to mandate:</i> Single fraction was as effective as multifraction radiotherapy in relieving metastatic bone pain. However, the re-treatment rate and pathological fracture rates were higher after single fraction radiotherapy. Studies with quality of life and health economic end points are warranted to find out the optimal treatment option.
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (no restrictions on language of publications). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly. Quantitative method of summarising the overall results.
Comments	5 of the 11 RCTs also included in an older Cochrane-review (published 1999) described below (ref). This Cochrane-review is newer and has more narrow inclusion criteria by only comparing single versus multifraction radiotherapy (no comparison of different single fractions or of different multifraction schemes). Of the additional 6 RCTs, 4 studies are published in 1999 and 2 in 2001. The quality of the 5 overlapping studies is rated differently in the two reviews: while one study is rated to A and 4 studies to B in this review, all studies in the older-review are rated to D with respect to allocation concealment. The authors of this review have assessed the included studies to be homogenous enough to perform metaanalysis. The authors have not in their quality assessment taken into account whether analgesic consumption is reported simultaneously with pain score (essential for analysing the effect on bone pain). Further comment is that only 3 of the 11 included RCTs are covered in the AHRQ-reports.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

9.

Title	Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases (32)
Objectives	To assess pain relief provided by radiotherapy for localised bone metastases (comparing the efficacy of different fractionated schedules) and more generalised metastatic disease achieved by external irradiation or

	administration of radioisotopes.
Methods	Systematic review of 20 randomised controlled studies (RCTs).
Participants	Patients with bone metastases arising from any primary tumour where the radiotherapy was administered for the relief of pain caused by the metastases.
Interventions	Radiotherapy: external irradiation (external radiotherapy) and administration of isotopes (radiopharmaceuticals). External radiotherapy. Single versus single fractions, multiple versus multiple fractions, single fractions versus multiple fractions. Radiopharmaceuticals. Any isotope with any comparison (isotope, cytotoxic drug, external radiation, or placebo)
Outcome measures	All pain outcomes. Pain relief and pain intensity analysed.
Description of studies	12 RCTs compared different external irradiation schedules, 8 RCTs used radioisotopes (a total of 861 patients). Of the external irradiation studies, one compared different single fractions, 6 compared different multiple fractions, and 5 compared single fractions with multiple fractions. In the 8 radioisotope studies, 6 investigated strontium-89 (89-Sr): two compared 89-Sr with placebo, two compared 89-Sr with cisplatin or carboplatin, one compared 89-Sr alone with external radiation, and one investigated 89-Sr in combination with external radiation. The other two RCTs compared rhenium-186 (186-Re) with placebo and two different doses of samarium-153 (153-Sm). Study size differed between the studies (12-759 patients). <i>Literature base according to mandate:</i> All included studies relevant according to mandate.
Quality of studies	External therapy: The overall quality of the included studies was moderate. Radiopharmaceuticals: the overall quality of the included studies was high to moderate. External therapy: The quality scores ranged from 1 to 3 with on the Jadad scale* (two studies rated to 3, eight studies rated to 2, and two studies rated to 1). Regarding allocation concealment one RCT was classified as B (unclear) and 11 RCTs as D (not used). Radiopharmaceuticals: The quality scores ranged from 2 to 5 with on the Jadad scale* (one study rated to 5, one rated to 4, three studies rated to 3, and three studies rated to 2). Regarding allocation concealment 4 RCTs were classified as A (adequate), one RCT as B (unclear), and 3 RCTs as D (not used). The difference in quality scores between external radiotherapy and radiopharmaceuticals reflect the fact that blinding is often not possible for external radiotherapy interventions.
Data analysis	No pooled estimates of outcome measures could be obtained.
Results	<i>Results according to mandate:</i> No differences in pain relief between single or multiple fraction schedules. For more generalised disease, radiopharmaceuticals produced similar analgesic results to external radiotherapy. Adverse effect reporting was poor. There were no obvious differences between the various fractionation schedules in the incidence of nausea and vomiting, diarrhoea or pathological fractures.
Conclusions	<i>Conclusions according to mandate:</i> Radiotherapy is clearly effective at reducing pain from painful bone metastases. There was no evidence of any difference in efficacy between different fractionated schedules, nor indeed of a dose-response with total dose of radiation. For treatment of generalised bone pain both hemibody irradiation and radioisotopes can reduce the number of painful new sites.
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (only full journal publication included). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly, however, these scores were not used to weight the results. The reason for using a qualitative method of summarising the overall results related to pain outcome measures stated.
Comments	External radiotherapy: 5 of the 12 RCTs also included in a newer Cochrane-review described above (ref). This Cochrane-review is older and has broader inclusion criteria by also including studies comparing different single fractions or different multifraction schemes. The quality of the 5 overlapping studies is rated differently in the two reviews: while all studies in the this review are rated to D with respect to allocation concealment, the newer review rate one study to A and 4 studies to B. Opposed to the newer Cochrane-review the authors of this review have assessed the data to be too heterogeneous to perform metaanalysis. The authors have not in their quality assessment taken into account whether analgesic consumption is reported simultaneously with pain score (essential for analysing the effect on bone pain). Further comment is that only 6 of the 13 included RCTs are covered in the AHRQ-reports. Radiopharmaceuticals: 3 of the 8 RCTs also included in a newer Cochrane-review including a total of 4 studies on radiopharmaceuticals described below (ref). This Cochrane-review is older and has broader inclusion criteria, however, this does not explain the unidentified RCT. Opposed to the newer Cochrane-review the authors of this review have assessed the data to be too heterogeneous to perform metaanalysis. Further comment is that only 3 of the 8 included RCTs are covered in the AHRQ-reports.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

10.

Title	Radioisotopes for metastatic bone pain (33)
Objectives	To determine the efficacy of radioisotopes to control metastatic pain in patients with bone metastases and

	complications due to bone metastases (hypercalcaemia, fracture and spinal cord compression) as well as its efficacy in terms of patient survival and adverse effects.
Methods	A systematic review of 4 randomised controlled studies (RCTs), a total of 325 patients.
Participants	Patients of any age with metastatic bone pain caused by any primary tumour and defined by scanner, bone gammagraphy, Nuclear Magnetic Resonance, or other radiographic process.
Interventions	Radiopharmaceuticals: Radioisotopes (radiopharmaceuticals) versus placebo. Any comparison of different radioisotopes.
Outcome measures	Main outcome measure: pain. Patient-reported pain, measured by visual analogue scales (VAS) or nominal scales of 4 to 5 categories, assessed at 30 days or more (to lessen the impact of the placebo effect). Other outcome measures include rescue medication, bone metastases complications, quality of life, side effects.
Description of studies	4 trials assessed the effectiveness of radioisotopes. All were randomised, double-blinded and placebo-controlled. One study had a crossover design. 3 RCTs dealt with men with prostate cancer, one study with patients with prostate, breast, lung and other cancers. 3 RCTs evaluated strontium-89 (89-Sr), one RCT evaluated samarium-153 (153-Sm). All studies assessed analgesic activity through analgesic consumption, but only the 3 studies on 89-Sm provided sufficient data for the analysis of the outcome. Study size varied from 32 – 126 patients. All but one of the trials described the methods used to mask the intervention. <i>Literature base according to mandate:</i> All included studies relevant according to mandate.
Quality of studies	The overall quality of the included studies was good. The quality scores were 3, 4, 4 and 5 using the Oxford (Jadad) scale*. Regarding allocation concealment one RCT was classified as A (adequate) and 3 as B (unclear). On the Oxford Pain Validity (OPV) Score 3 studies show high results (12, 13 and 15), while the fourth shows a lower score (5).
Data analysis	Estimates of pain relief (complete, partial, any reduction of pain) pooled and analysed in a metaanalysis.
Results	<i>Results according to mandate:</i> There is weak evidence suggesting a small effect of radioisotopes on pain control both at short and medium term (one to six months), with no modification of analgesia use. There is no evidence for long-term effects (12 months). There is no available evidence to demonstrate that radioisotopes modify the use of analgesia. The studies did not provide sufficient data for the analysis of quality of life. The incidence of leukocytopenia is significantly greater in patients treated with radioisotopes.
Conclusions	<i>Conclusions according to mandate:</i> The efficacy of radioisotopes has been assessed in clinical trials with small sample sizes and short-term evaluations of outcomes. There is some evidence indicating that radioisotopes may give complete reduction in pain over one to six months with no increase in analgesic use, but adverse effects, specifically leukocytopenia and thrombocytopenia, have also been experienced.
Quality assessment**	Inclusion- and exclusion criteria clearly described. Thorough literature search (only full journal publication included). Methodological quality of included studies assessed and rated accordingly.
Comments	3 of the 4 RCTs also included in the Cochrane-review described above (ref). Although more narrow, the inclusion criteria of this Cochrane-review does not explain why the older Cochrane-review has missed the fourth RCT. Opposed to the older Cochrane-review the authors of this review have assessed the data to be too homogenous enough for metaanalysis. Further comment is that only 2 of the 4 included RCTs are covered in the AHRQ-reports. Although accounted for, the authors have not based their quality assessment on whether analgesic consumption is reported simultaneously with pain score.
Overall quality	Moderate quality.

* Jadad's scale has a score range of 0 - 5, where a score less than 3 indicates a poor quality study (159)

** Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a systematic review (Appendix 2A2)

Vedlegg 5 Dokumentasjon fra egen litteraturgranskning

5 A Evidenstabeller (studier rangert til høy og middels kvalitet)

Appendix 5 A Characteristics of studies rated as high and medium quality and included in the documentary basis of the systematic review

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

RCT of high quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Klepstad et al, 2003, Norway</p> <p>Journal Pain</p> <p>Title Immediate –or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial</p> <p>Reference (36)</p> <p>Aims Comparison of two oral titration procedures: 4 hourly immediate-release (IR) versus sustained-release (SR) morphine once a day</p> <p>Study design Randomised (computerised) controlled trial Double-blind, double-dummy, parallel group, single center</p> <p>Patient data 40 adults were enrolled and randomised, 19 to group 1, 21 to group 2. 6 patients did not complete the study, thus 34 were available for efficacy, 15 in group 1 and 19 in group 2</p> <p>Consort sheet presented</p> <p>Time period Not reported</p>	<p>Patient characteristics Hospitalised patients (22 males, 18 females, age 53-70), with malignant disease (breast, prostate, GI and other cancers) and pain despite treatment with opioids for mild to moderate pain. Karnofsky status was 53-70, pain at inclusion above 45- 75 mm (VAS 0-100 mm).</p> <p>Intervention Comparison of two procedures (oral immediate release or oral sustained release) morphine for titration to stable pain control. Study was completed two days after stabilisation.</p> <p>Group 1 (standard treatment group/ active control): Titration with 4-hourly immediate-release morphine tablets</p> <p>Group 2 (experimental treatment group): Titration with once a day sustained release morphine tablets</p> <p>Rescue medication: Ketobemidon immediate release 5-10 mg</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain relief</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Other subjective symptoms, health related quality of life (HRQOL), patient satisfaction, side effects</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain: Visual analogue scale (VAS) 0-100 mm, Visual rating scale (VRS) 0-7 Symptoms: VRS HRQOL: EORCT QLQ-C30</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time 5 days The patients reported daily average pain using VAS and VRS. The daily use of rescue medication was recorded.</p> <p>Statistical analyses Sample-size calculations based on a previous study. t-test, Mann-Whitney-test</p> <p>Additional information Stabilisation was performed in order for the patients to have identical conditions at the start of morphine titration.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain relief</u> Definition: Time to adequate pain relief</p> <p>Outcome. The mean times needed for titration were Group 1 (IR): 2.1 (95% CI 1.4-2.7) days Group 2 (SR): 1.7 (95% CI 1.1-2.3) days</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> Symptoms: Patients titrated with IR reported statistically significant more tiredness at the end of the study.</p> <p>Health related quality of life: No difference between the groups</p> <p>Patient satisfaction: No difference between the groups</p> <p><u>Side effects</u> Outcome: No difference in adverse events between the groups</p> <p>Conclusions as stated by the authors Both treatments equally effective with similar titration time, however group 2 (sustained release) was better tolerated than group 1 (immediate release) with respect to tiredness at the end of the study. Sustained-release morphine is to be recommended as a more convenient method than immediate-release.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed.</p> <p>Comments The treatments are equal with respect to efficacy, but the intervention (sustained release) was better tolerated as patients were less tired at completion of the study).</p> <p>Anticancer therapy was allowed during the study. This may affect pain, but is also reflecting the normal clinical situation (apparently no difference between groups). Radiotherapy was given to 1 subject in group1, 4 in group 2. This has probably no impact on the primary outcome of this study</p> <p>The possible advantage of once a day dosing could not be tested due to study design.</p> <p>Study quality ++</p> <p>Level of evidence 1++</p> <p><small>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</small></p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Coluzzi et al, 2001, USA</p> <p>Journal Pain</p> <p>Title Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR)</p> <p>Reference (37)</p> <p>Aims To compare oral morphine (oral MSIR) and transdermal fentanyl (OTFC) for management of breakthrough pain in cancer patients receiving a stable opioid regimen for persistent pain.</p> <p>Study design Multicenter, randomized, controlled, double blind, double dummy, multiple cross-over study Computer generated randomisation</p> <p>Patient data 134 patients enrolled, 93 completed titration, 89 used at least one set of medication (this sample included in the ITT analyses), 84 completed double blind phase: 61 received oral morphine (group 1) and 28 transdermal fentanyl (group 2), 75 were available for efficacy.</p> <p>Consort sheet presented</p> <p>Time period Not given</p>	<p>Patient characteristics Adult patients (mostly lung, breast, colorectal tumors) having at least one, but not more than four episodes of breakthrough pain, and being on a stable fixed schedule oral opioid equivalent to 60-1000 mg morphine/day or transdermal fentanyl therapy equal to 50-300µg/h. Apprx. 50% were female. Mean age 55 (±11), range 21-87 year. 80 % had nociceptive pain</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment/control group), Oral morphine: Morphine sulphate immediate release (MSIR), five sets with successful MSIR dose paired with placebo OTFC Group 2 (experimental treatment group), Transdermal fentanyl: Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), five sets of successful OTFC dose paired with placebo capsules Rescue medication allowed</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Outcomes</u> Pain intensity (PI), pain relief (PR), performance status, adverse events</p> <p><u>The primary efficacy measure</u> Pain intensity difference at 15 min (15-min PID)</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain intensity: Numerical rating scale (NRS) 0-10 Pain relief: Visual rating scale (VRS) 0-4 (none to complete) Global evaluation of medication performance: VRS 0-5 (poor to excellent) Break through pain rescue medication</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patients</p> <p>Observation time 12 weeks 15-min PID was calculated for the 15-, 30-, 45-, and 60-min time point following start of administration</p> <p>Statistical analyses Sample-size calculations based on previous studies. Three-way ANOVA</p> <p>Additional information All patients underwent an open-label OTFC dose-phase titration before entering the study (identifying successful unit dose of fentanyl, 200 – 1600 µg) No significant difference in mean baseline pain prior to administration (OTFC versus MSIR, p = 0.244)</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain</u> Endpoint: Pain intensity difference (PID) at 15 min Definition: The proportion of treated episodes that resulted in a ≥ 33 % change in the 15-min PID score</p> <p><u>Outcome:</u> OTFC produced a ≥ 33 % change in 15-min PID for 42 % of episodes compared to 32 % for MSIR (p< 0.001)</p> <p><u>Side effects</u> Most adverse effects were considered unrelated to study drugs. Most common drug-related side effects were somnolence, constipation, nausea and dizziness.</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> PID was at all time points statistically lower for OTFC than MSIR. Mean global performance was 2.5 versus 2.1 (p<0,01)for OTFC and MSIR, respectively Rescue medication needed did not differ between groups</p> <p>Conclusions as stated by the authors OTFC was more effective than MSIR in treating breakthrough pain.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes (analyzed according to ITT)</p> <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed</p> <p>Comments Data presented in figures only, exact number not given. Well conducted study, except that prestudy breakthrough pain titration was only conducted for study drug. However, reporting of data was imprecise. Clinical significance of the findings may be smaller than the statistical significances. However, in patients able to utilize OTFC it may have advantages such as more rapid onset and profound effect compared to MSIR</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Lauretti et al., 2003, Brazil</p> <p>Journal Br J Cancer</p> <p>Title Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients</p> <p>Reference (38)</p> <p>Aims To compare efficacy and tolerability of sustained-release (SR) morphine together with immediate release (IR) morphine, with the combination of sustained-release (SR) oxycodone together with IR morphine.</p> <p>Study design Double-blind randomised two-way cross-over</p> <p>Patient data 26 patients were enrolled, 22 were evaluated for efficacy. No Consort flow sheet presented.</p> <p>Time period Not given</p>	<p>Patient characteristics Patients had advanced cancer with pain, not controlled by NSAIDs and tramadol (VAS>4 cm). Age 59 (SD 19), male-female ratio of 15:7.</p> <p>Intervention Period 0: Open label titration phase with morphine Period 1: Group 1 (standard treatment/control group): Morphine sustained-release (SR) (morphine alone) Group 2 (experimental treatment group): Oxycodone sustained-release (SR) (combined) Period 2 (after 14 days, no washout): Patients in group 1 were crossed over to group 2 and vice versa without washout. Rescue medication: oral immediate-release (IR) morphine 10 mg to keep VAS ≤ 4.</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Primary outcomes</u> Pain: pain intensity, rescue morphine analgesic consumption <u>Secondary outcomes</u> Side effects <u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Visual analogue scale (VAS) <u>Person reporting outcome</u> Patients</p> <p>Observation time Two weeks for each treatment.</p> <p>Statistical analyses Mann-Whitney U test, Wilcoxon signed rank test, χ^2 test.</p> <p>Additional information The study started with an open-label, randomised titration phase with IR morphine to achieve stable pain control (VAS < 4) for 7 days. In the following double-blind, randomised crossover phase (period 1 and 2, 14 days each), each patients acted as his/her own control. No period of washout was allowed for ethical reason.</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain intensity</u> Definition: VAS ≤ 4 cm. Outcome: Patients was titrated to achieve VAS <4cm</p> <p><u>Rescue consumption</u> Definition: Number of daily rescue IR morphine tablets Outcome: 38% more in the group “morphine alone” (p< 0.05)</p> <p><u>Side effects</u> End point: Nausea/vomiting Definition: Number of patient reporting Outcome: In the “morphine alone” period 15 patients reported nausea/vomiting, while the corresponding number was 1 in the “combination period”.</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> Other subjective outcomes did not differ</p> <p>Conclusions as stated by the authors The combination morphine +oxycodone may be a useful alternative to morphine alone, due to a better analgesia profile and less emesis</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Not reported 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes</p> <p>Statistical evaluation The statistical analysis seems appropriate, however no sample size or power calculations are reported.</p> <p>Comments Design was difficult to understand. Primary outcomes not clearly stated. It is unclear to this reviewer whether the original idea was to study the morphine alone versus combined morphine +oxycodone. Apparently immediately-release (IR) oxycodone was not available in Brazil, making a clean oxycodone-morphine comparison impossible. The observations reported need confirmation in a study designed for the purpose</p> <p>Study quality 1+</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Sittl R et al, 2003, Austria</p> <p>Journal Clinical Therapeutics</p> <p>Title Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>Reference (39)</p> <p>Aims To investigate analgesic effect and tolerability of three dose levels of transdermal Buprenorphine in chronic pain patients</p> <p>Study design A multicenter, double-blind, parallel group, placebo-controlled trial</p> <p>Patient data 157 patients, 38, 41, 41 and 37 to groups 1, 2, 3 and 4, respectively. 3 patients (from different groups each) dropped out at the start, leaving 154 patients for efficacy assessment (constituting the ITT population).</p> <p>113 completed the study, 22, 29, 30 and 32 in group 1, 2, 3, and 4, respectively. 44 were withdrawn prematurely, 16, 12, 11, and 5 in group 1, 2, 3, and 4, respectively (reasons: adverse events, insufficient efficacy, withdrawal of consent, and other reasons).</p> <p>Consort flow sheet not reported</p> <p>Time period Not reported</p>	<p>Patient characteristics Patients ≥ 18 years with chronic, severe pain inadequately controlled with weak opioids. Almost 80% had cancer pain, evenly distributed to groups. Age ranged from 28-86 (mean 59) years. 86 females, 71 males.</p> <p>Intervention Group 1: Placebo (control) Group 2 (active treatment group): 35 µg/h Buprenorphine (total loading dose 20 mg) Group 3 (active treatment group): 52.5 µg/h Buprenorphine (total loading dose 30 mg) Group 4 (active treatment group): 70 µg/h Buprenorphine (total loading dose 40 mg) Rescue medication: Sublingual Buprenorphine (0.2 mg) for breakthrough pain</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Number of responders (the number of patients in each group who used no more than one sublingual Buprenorphine daily)</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain relief, pain intensity, sleep quality (duration of sleep undisturbed by pain), skin status on application site, adverse events</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain relief: 3-point verbal rating scale (VRS) (poor, satisfactory, good, complete) Pain intensity: 5-point VRS (none, slight, moderate, severe, very severe) Sleep quality: categorised as > 6 hours, 3-6 hours, 2-3 hours, or < 2 hours</p> <p><u>Person reporting outcome:</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time Treatments were given for up to 15 day, transdermal Buprenorphine or placebo every 72 hours for a total of 5 patches. Patients were examined daily on day 1-3, then every 3 days (at each new application).</p> <p>Statistical analyses General linear regression, Cochran-Mantel-Haenszel test, Breslow-Day test, Cochran-Armitage test</p> <p>Additional information Similar demographic variables at baseline, although patients assigned to group 3 were statistically older (p < 0.05). Patients with cancer pain were almost even distributed between treatment groups.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Response rate</u> The percentage of responders in groups 1-4 were 16.2, 36.6, 47.5 and 33.3, respectively. Only group 2 and 3 were statistically different from placebo (group 1) (p = 0.032 and p = 0.003, respectively)</p> <p>A total of 56.7% of patients treated with transdermal Buprenorphine experienced a 56.7% reduction in the use of sublingual rescue analgesics compared with 8% in the placebo group.</p> <p><u>Pain relief</u> The percentage of patients in groups 1-4 reporting good or complete pain relief were 32.4, 46.3, 40.0, and 44.4, respectively.</p> <p>A total of 43.5% of patients treated with transdermal Buprenorphine reported good or complete pain relief compared with 32.4% in the placebo group, suggesting that pain relief was possible better in active treatment groups.</p> <p><u>Side effects</u> No obvious difference in adverse events between groups was found. 1/3 experienced mild to moderate skin effects, less in group 1.</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> Pain intensity decreased in a dose-dependent manner with transdermal Buprenorphine. Sleep quality possibly somewhat better in active groups</p> <p>Conclusions as stated by the authors Patients benefited from analgesic therapy with transdermal Buprenorphine in terms of reduced pain intensity, improved pain relief, and reduced requirement for additional oral analgesia for breakthrough pain. Transdermal Buprenorphine was well tolerated.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Not reported 3. Yes 4. Not reported 5. Unclear 6. Yes 7. Yes (analyzed according to ITT) <p>Statistical evaluation The analyses seem appropriate.</p> <p>Comments Patients in group 3 were statistically older than in the other groups. It is unclear which pain intensity lever patients had at entry (baseline). It is unclear how many patients were on opioids at the start of the study, as well as the doses given. Apparently no statistically significant differences were found between groups for previous opioids. The design of the study, where patients received three different doses regardless of previous pain-opioid medication, reduces the value of the study.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B).</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Stambaugh et al, 2001, USA</p> <p>Journal J Clin Pharmacol</p> <p>Title Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate release oral oxycodone in cancer pain patients</p> <p>Reference (40)</p> <p>Aims To study analgesic efficacy of oral controlled-release (CR) oxycodone given as twice-daily dosing with immediate-release (IR) oxycodone given four times a day in patients with cancer pain</p> <p>Study design Double-blind, randomised controlled, crossover trial</p> <p>Patient data 40 patients entered the study, 30 completed the double-blind periods with 100% compliance (15 patients in each group), data for the latter described.</p> <p>Consort flow sheet not reported</p> <p>Time period Not reported</p>	<p>Patient characteristics Patients ≥18 years with moderate or severe cancer-related pain. 27/30 patients had bone cancer pain. 20 females, 10 males. Age range 34 –83 years.</p> <p>Intervention Both groups entered an initial titration period in IR oxycodone before the two double-blinded crossover periods started</p> <p>Period 1: Group 1 (standard treatment/active control): Oral, IR oxycodone 5 mg 4 times a day Group 2 (experimental treatment group): Oral CR oxycodone 10 mg twice daily. Subjects in this group received 4 administrations daily, every second was placebo.</p> <p>Period 2: Patients in group 1 were crossed over to group 2 and vice versa without a washout Concurrent, stable therapy with acetaminophen, NSAIDs, or analgesic adjuvants and coanalgesics was allowed, opioids other than the study medication were prohibited. Rescue medication. IR oxycodone 5 mg</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Outcomes</u> Pain intensity: Global (over the past 24 hours) and current pain intensity Pain relief: Current pain relief Acceptability of therapy: Global and current acceptability of therapy Side effects: Any adverse events</p> <p><u>Primary efficacy analysis</u> Comparison between IR oxycodone and CR oxycodone of global pain intensities at the end of the double-blind periods 1 and 2 (pain relief).</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain intensity: 11-point scale (0 = no pain, 10 = severe pain) Pain relief: 11-point scale (= = no relief, 10 = complete relief) Acceptability of therapy: 5-point scale (1 = very poor, 5 = excellent)</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time Titration period of 2-21 days, two crossover periods each 3-7 days in length, max study duration 35 days. Patients were assessed at the start and at the end of the titration period, and at the end of the double-blind periods 1 and 2. More than 80% did not need rescue medications the 3 last days of each period</p> <p>Statistical analyses Sample size based on prior study results, unclear whether they did calculations. ANOVA, signed rank test. Sampling for pharmacokinetics was included in the study</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Global pain intensity</u> At start of titration: 6.0 (±2.2)</p> <p>At the end of titration: 2.7 (±1.1)</p> <p>At the end of the double-blind periods: IR oxycodone: 2.8 (±1.9) CR oxycodone: 2.7 (±1.9)</p> <p><u>Pain relief (efficacy comparison)</u> No significant differences between the two groups with respect to drop in mean global pain intensity at the end of the double-blind periods (p=0.880)</p> <p><u>Acceptability of therapy</u> No significant differences between the two groups with respect to global acceptability of therapy at the end of the double-blind periods (p=0.263)</p> <p><u>Side effects</u> Known opioid side effects similar in both formulations</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> Pharmacokinetics: With both formulations increased serum concentrations of oxycodone was temporarily associated with increased pain relief</p> <p>Conclusions as stated by the authors Both treatments were equally effective with similar pain relief. Adverse events were similar for both formulations.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Not reported 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation Statistical analyses seems appropriate</p> <p>Comments This small study cannot be used to draw firm conclusions, but indicates that the conclusions drawn by the authors may be true.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country van Seventer, 2003, the Netherlands</p> <p>Journal Current Medical Research and Opinion</p> <p>Title Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain</p> <p>Reference (41)</p> <p>Aims To compare the efficacy, tolerability and safety of transdermal fentanyl with slow release (SR) morphine in cancer patients with moderate to severe pain</p> <p>Study design Multicenter, open, randomized, controlled parallel group, phase IV study.</p> <p>The patients were centrally randomised</p> <p>Patient data 131 patients were included, 67 to Group 1, 65 to Group 2. Patients who took at least one dose of trial medication were included in ITT analyses. 80 patients (61%) completed the study (titration and treatment), 29 and 51 patients in the respective groups.</p> <p>Consort flow sheet not used.</p> <p>Time period June 1998 – June 2000</p>	<p>Patient characteristics Chronic cancer pain patients ≥ 18 years, opioid naïve or not, with moderate to severe pain, with life expectancy > 3 months, mean age 65 years (range 26-91), male/female ratio=1.9</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment/control group): starting at 30 mg sustained release (SR) oral morphine every 12 hour, individual stepwise dose adjustments were permitted 12 hours after the previous administration Group 2 (experimental treatment group): 25 $\mu\text{g/h}$ transdermal fentanyl every 3 days, individual dose adjustments were allowed</p> <p>Rescue medication: immediate-release (IR) oral morphine 10 mg every 2-4 hours as needed</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Constipation reported after 28 days (number of patients reporting constipation the last week)</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain, tolerability (constipation, nausea, vomiting, daytime drowsiness, daytime sleepiness, overall sleep quality), adverse events (respiratory depression), patient preference etc.</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain: Wisconsin Brief Pain Inventory (BPI), Investigator Global assessment</p> <p><u>Person reporting outcome:</u> Patent and investigator</p> <p>Observation time 4 weeks treatment Patients were evaluated at study entry, at day 7 and at day 28.</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed Wilcoxon two-sample test, Wilcoxon signed rank test, Fisher's exact test</p> <p>Additional information The patients were comparable in regard to demographic variables and baseline characteristics</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> End point: Pain control Definition: Decrease in pain level from baseline Outcome: Pain control was improved equally in study groups</p> <p><u>Constipation</u> 10 (37%) and 15 (30%) reported constipation in Group 1 and 2, respectively after 28 days of treatment ($p=0.613$). After 7 days, fentanyl group 27% and SRM group 57 %, $p=0.003$.</p> <p><u>Adverse events</u> 23 (36%) and 3 (4%) withdrew from the study in group 1 and 2, respectively, particularly due to adverse events ($p<0.001$)</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> No differences with respect to other subjective outcomes were seen between groups, including subjective adverse effects</p> <p><u>Opioid dose</u> Mean max dose: fentanyl 67 mg/h, morphine 105 mg per day. More rescue medication first week in fentanyl group, cum. Dose: 110 mg vs 69 mg, $p=0.01$.</p> <p>Conclusions as stated by the authors The two treatments were equally effective, but the intervention (transdermal fentanyl) was better tolerated.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. No 4. No 5. Yes 6. Yes 7. Yes (analyzed according to ITT). <p>Statistical evaluation The statistical analyses seems to be appropriate</p> <p>Comments The study lacks blinding which reduces the validity of the findings. Reporting is confusing as for instance the primary endpoint and subsequent focus on this is lost in the presentation and not reported in the abstract</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

- subgroup: switch the opioid/route

Case series of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Enting et al., 2002, the Netherlands</p> <p>Journal Cancer</p> <p>Title A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids</p> <p>Reference (42)</p> <p>Aims To evaluate the analgesic efficacy and side effects of parenteral opioids for uncontrolled cancer pain or intolerable side effects, and to estimate the proportion of patients requiring further treatment options</p> <p>Study design Case series Open, uncontrolled</p> <p>Patient data 100 consecutive patients meeting inclusion criteria</p> <p>Time period Dec 1997 – Dec 2000</p>	<p>Patient characteristics Severe pain despite around the clock opioids or intolerable side effects. Fifty men and women, mean age 55 (range 17-77), 42 nociceptive pain, 56 neuropathic pain. In 56 patients antitumor treatment (radio- or chemotherapy or both)</p> <p>Intervention “Switch the route”, “Switch the opioid” and “Titrate the opioid” Switch from oral to parenteral opioids (subcutaneous or intravenous) if failing a second parenteral opioid or spinal analgesia or sedation. “A second time – switch the route”. 56 patients also received anti tumor treatment (45 RT, 5 CT, 5 CT/RT, 1 hormone).</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain Side effects</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain: Proportion of patients with mild pain at most and the mean reduction in pain intensity Side effects: Proportion of patients with resolution or improvement in side effects</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain intensity NRS 0-10, converted to a categorical 3 point scale (mild, moderate, severe)</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient</p> <p>Observation time Median 6 days First evaluation took place at 48 h, the second at 1 week</p> <p>Statistical analyses Fisher exact test, χ^2-Mann-Whiley-U-test, Wilcoxon signed rank sum test</p> <p>Additional information Outcomes were defined retrospectively</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> Endpoint: Clinically important improvement</p> <p>Definition: A decrease of > 2 points in pain intensity and moderate pain or less.</p> <p>Outcome. 24-48 hours clinical important improvement was seen in 52 patients (52%) at rest, 43 (43%) during movement. Mean iv. equivalent morphine dose, increased from 80 mg (range 5-640 mg) to 135 mg (range 14-3600 mg (day 2)), and 201 mg (range 14-4080 mg (after treatment)). After treatment 71 patients had significant improvement at rest, and 61 patients at movement.</p> <p><u>Side effects</u> End point: Clinically important improvement</p> <p>Definition: Change in the proportion of patients with one or more side effects</p> <p>Outcome: One or more side effects occurred in 78% at baseline and in 65% by the end of treatment (ns)</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> Proportion patients with mild pain increased from 1 to 23%</p> <p>Improvement or resolution in side effects was seen in 60-87 % of patients</p> <p><u>Other results</u> On day six 33 patients started treatment with oral or transdermal opioids, another 33 continued parenteral opioids, in 34 the treating physician considered treatment insufficient resulting in 24 patients switched to alternative opioid, 8 received a spinal catheter, and 2 underwent terminal sedation</p> <p>Conclusions as stated by the authors Parenteral opioids are a good alternative to spinal opioids</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Not reported 2. Not reported 3. Yes 4. Yes 5. Not reported 6. Yes 7. Yes 8. Unclear 9. Yes <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem appropriate</p> <p>Comments The study actually evaluates three interventions, switch the route, switch the opioid and titrate the opioid. This may not be a prospective study, as outcome measures were determined retrospectively. Also, is it possible that 100 consecutive patients consist of 50 of each sex? The primary outcome was not to determine parenteral opioids versus iv. opioids. The conclusion drawn by the authors is not based on a randomized controlled study, rather that a significant proportion of patients may be adequately treated with parenteral opioids instead of switching directly to the spinal route.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 3+</p> <p>* * Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of case series (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

- subgroup: switch the opioid/route

Case series of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country McNamara et al., 2002, England</p> <p>Journal Palliative Medicine</p> <p>Title Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care</p> <p>Reference (43)</p> <p>Aims To determine whether switching patients from oral morphine to transdermal fentanyl resulted in a reduction of morphine-associated side effects, and an improvement in cognitive function and patients' well being while maintaining adequate pain and symptom control</p> <p>Study design Case series Single-centre, noncomparative, open-label study Each patient acting as his/her own control</p> <p>Patient data 30 patients were to be enrolled, 21 were finally enrolled, 19 entered the study,</p> <p>Time period Not mentioned, but patients were enrolled over a period of two years</p>	<p>Patient characteristics Patients aged 42-86 (mean age 65.7 years) with terminal cancer, maintained on morphine (≥ 60 mg/day) for malignancy-related pain and distressed as a result of morphine toxicity. All were Caucasian. No radiotherapy or chemotherapy or altered anti-cancer treatment within 14 days of study entry.</p> <p>Intervention "Switch the route and switch the opioid" Initial transdermal fentanyl corresponding to current morphine dose (transdermal patches delivering fentanyl 25, 50, 75 or 100 μg/h). Patches were replaced every 72 h, and if necessary titration in steps of 25 μg/h every 72 h to maintain adequate pain control. Rescue medication for breakthrough pain was allowed (subcutaneous fentanyl/dextromoramide).</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Patients' well-being</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain control, symptoms control, cognitive functions, side effects</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Patients' global assessment of well being (VAS 0-100) Pain control (VAS 0-100, questionnaire extracted from other publication) Instruments for assessing opioid toxicity and symptom control described in article.</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patients and/or investigator</p> <p>Observation time The study duration was 14 days.</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed Paired t-test, Wilcoxon matched pairs signed-ranks test, McNemar's test, Spearman's rho.</p> <p>Additional information Mean duration of fentanyl treatment was 11.7 (4.7) days. A total of 9 patients completed the 14 study days. All patients required rescue medication at some stage during the study.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain control</u> No significant changes from baseline in patients' pain at any visit, either in pain at the time of assessment or in the amount of trouble or bother caused by pain over the previous 24 h.</p> <p><u>Patients' well being</u> Patients' global assessment of well being was statistically and clinically significantly improved by a approximately magnitude of 20 (on a 0-100 scale).</p> <p><u>Other symptoms, cognitive functions and side effects</u> Sleepiness and drowsiness were significantly less of a problem. Significant improvement in short term memory and speed of memory. Dizziness was significantly reduced A significantly decrease in the number of patients who suffered myoclonous and in the severity of this condition.</p> <p><u>Safety</u> 17 patients reported adverse effects: one serious treatment-related event, 12 thought to be associated with treatment</p> <p>Conclusions as stated by the authors The investigator's overall impression of treatment with transdermal fentanyl was "fair", which was not in agreement with the positive impression expressed by patients.</p> <p><u>Conclusions according to mandate</u> Adequate pain control was maintained with transdermal fentanyl. Patients maintained good analgesia throughout the study by taking adequate doses of rescue medication for breakthrough pain.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Unclear 3. Unclear 4. Yes 5. Yes 6. Yes 7. No 8. Yes 9. Yes <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem appropriate</p> <p>Comments In this open labelled study with high probability of bias when switching from an oral route to a transdermal route, no improvement in pain control was found. However, patients reported improved general well being, which was defined as the primary outcome. This finding is problematic and it can not be overruled that there is a high probability for a placebo effect.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 3+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of case series (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

- subgroup: switch the opioid

Case series of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Mercadante et al., 2001, Italy</p> <p>Journal J Clin Oncol</p> <p>Title Switching from morphine to methadone improve analgesia and tolerability in cancer patients: A prospective study</p> <p>Reference (44)</p> <p>Aims To evaluate the clinical benefits of switching from morphine to oral methadone in patients who experience poor analgesia or adverse effects from morphine</p> <p>Study design Case series Prospective, open, uncontrolled</p> <p>Patient data Fifty-two patients included, 50 evaluated</p> <p>Time period July 1998 - May 2000</p>	<p>Patient characteristics Cancer (mostly lung) patients with life expectancy > 1 month without cognitive failure, mean age 61 (95% CI 57 to 63 years, 28 of 52 were males. Patients had different pain mechanisms. Pain exceeded 4 (NRS 0-10) despite titration and progressive morphine dose increase, moderate to severe morphine adverse effects. Adjuvant analgesics were allowed. Patients receiving anticancer or pamidronate treatment three weeks before switching were excluded. 17 patients used less than 90 mg , 30 used from 90 to 300 mg, and 3 used > 300 mg of morphine</p> <p>Intervention Morphine was discontinued and replaced with methadone, 1:4 in patients receiving less than 90 mg morphine a day, 1:8 for 90-300 mg morphine daily, and 1:12 for more than 300 mg morphine a day</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Probably pain intensity reduction to 4 or less, and intensity of other symptoms reduced to a clinically acceptable level</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain intensity NRS 0-10, adverse effects VRS 0-3.</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient</p> <p>Observation time Time to stable opioid dose (mean 3.6 , range 2.7-4.5 days)</p> <p>Statistical analyses Wilcoxon signed ranks test, paired t-test</p> <p>Additional information Data on the conversion ratio is also presented.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> Endpoint: Pain intensity at the end of titration Definition: NRS < 4 Outcome: Successful in 80% of patients</p> <p><u>Side effects</u> End point: Clinically acceptable level Definition: Probably mild Outcome: See above</p> <p>Conclusions as stated by the authors In most patients with cancer pain referred for poor pain control and/or adverse effects, switching to oral methadone is a valid therapeutic option In the clinical setting of poor pain control, higher doses of methadone are necessary with respect to the equianalgesic calculated dose ratio previously published.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Unclear 3. Yes 4. Yes 5. Unclear 6. Yes 7. No 8. Not valid 9. Yes <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem appropriate.</p> <p>Comments Patients included seem to be at lower levels of morphine when considered for methadone than common in other parts of the world. Otherwise adequately conducted and reported, although primary outcome definition was not clearly stated</p> <p>Data on the conversion ratios indicates that previously reported ratios are too low. This must be considered a preliminary observation</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 3+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of case series (Appendix 2B)</p>

Opioidanalgetika / Opioid analgesics

- subgroup: switch the opioid/route

Case series of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Mystakidou et al, 2001, Greece</p> <p>Journal Anticancer Research</p> <p>Title From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: A safety and efficacy clinical trial</p> <p>Reference (45)</p> <p>Aims Examine the feasibility of the direct conversion from codeine to transdermal fentanyl, and the safety of 25µg/h at shorter than 72 h intervals if required</p> <p>Study design Case series Open, prospective, uncontrolled</p> <p>Patient data In study period 512 patients were referred to study site, among these 130 patients met inclusion criteria and entered the study. Nine patients discontinued study, five died before completion</p> <p>Time period June 1999 to June 2000</p>	<p>Patient characteristics Patients more than 18 years, mean age 62.2 years (range 30-94), 56% men, life expectancy > 3 months. Karnofsky at baseline was 64, range 40-80). Cancer pain, VAS 4-10, despite daily codeine of at least 280-360 mg, with or without NSAID</p> <p>Intervention “Switch the route and switch the opioid” Titration with 25µg/h transdermal fentanyl to control patients pain. Dose adjustment at 24 h allowed</p> <p>Rescue (morphine 5 mg every 4 h) was given during the first 12 h after dose adjustment, thereafter as needed</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes:</u> Not specifically stated.</p> <p><u>Outcomes reported</u> Time course of pain intensity, time course of overall satisfaction, time-course of fentanyl dosing, and adverse effects</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> VAS for pain intensity, VRS 1-4 for overall satisfaction.</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Palliative team member records VAS pain the first 3 (in-hospital) stay, patient or family member after hospitalisation, over-all satisfaction reported by patient.</p> <p>Observation time Fifty-six days Data assessments were made on baseline, days 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 42 and 56.</p> <p>Statistical analyses ANOVA, Dunnett’s test</p> <p>Additional information Rescue medication was not reported</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> Endpoint: Adequate pain control</p> <p>Reduction VAS from 5.96 (day 0), 0.83 (day 3) and 0.49 (day 7). P<0.0005. (Data are probably clinician reported, not clearly stated).</p> <p>Definition: VAS< 3.5</p> <p>Outcome: Achieved at 36 h and maintained through study (p<0.0005)</p> <p><u>Side effects</u> End point: Fentanyl toxicity</p> <p>Definition: Respiratory depression, severe sedation</p> <p>Outcome: No patient discontinued for such reason. Adverse effects did not seriously affect patients wellbeing with adequate analgesia. Mean fentanyl dose increased from 25 µg/h (start) to 45.9 µg/h (day 3), 55.1 (day 7) and 87.4 (day 56).</p> <p>Conclusions as stated by the authors Under controlled conditions, transdermal fentanyl seems to be feasible for direct conversion from mild to strong opioids and additionally, 25µg/h incremental steps can be made by palliative care specialists, if clinically required</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. No 4. Yes 5. Not reported 6. Yes 7. Unclear 8. Yes 9. Yes <p>Statistical evaluation The reporting of the statistical analyses is somewhat unclear and seems insufficient.</p> <p>Comments The study examines conversion from step 2 (codeine) – the average dose or range before conversion not given, to step 3 directly with transdermal fentanyl. With the exception of the lack of a clear primary outcome and how VAS pain is evaluated (probably by a clinician), and the lack of reporting the amounts of rescue medication, the study is adequately reported and conclusions are carefully drawn</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 3 +</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of case series (Appendix 2B)</p>

Ikke-opioidanalgetika / Non-opioid analgesics

- subgroup: NSAID

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Rodríguez et al, 2003, Spain</p> <p>Journal Pain</p> <p>Title Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dextketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain</p> <p>Reference (51)</p> <p>Aims To evaluate the efficacy and safety of oral Dextketoprofen trometamol in comparison to Ketorolac as the reference drug for the treatment of cancer pain associated with bone metastases</p> <p>Study design Multicenter, randomised, double-blind controlled parallel group trial</p> <p>Computer-generated randomization</p> <p>Patient data Planned 160, low inclusion rate gave only 115 randomisation, (n=58 in group 1, n=57 in group 2). 18 patients did not complete the study, however, only one in each group was lost for efficacy analysis. Consort flow sheet not applied</p> <p>Time period December 1997 – Aug 1999</p>	<p>Patient characteristics Patients ≥ 18 years with bone cancer pain (ca prostata, breast, lung and other), age 39-89, 76% males, Karnofsky 70 (11) (mean (SD)). VAS ≥ 40mm, pain rating index ≥ 10</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment/active control): Ketorolac 10 mg x 4 tabl orally Group 2 (experimental treatment group): Dextketoprofen trometamol 25 mg. tabl orally</p> <p>Rescue medication: Paracetamol 500 mg / Codeine 30 mg (max x 2)</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain intensity - at the end of treatment (day 7)</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain intensity at the end of treatment at day 3 Other pain criteria: analgesic efficacy, rescue medication requirement Side effects</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain intensity: Visual analogue score (VAS) 0-100 and by means of a Pain rating index (a 4-point verbal score) for evaluating analgesic efficacy</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time 7days (+1 day) Patients were assessed at day 0 (baseline), on day 3 (±1 day, follow-up visit), and on day 7 (+1 day, final visit)</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed, but the size was not reached. t-test, Mann-Whitney U test, χ^2 test, Fisher's exact test.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain intensity</u></p> <p>VAS score (at day 7) (mean (SD): Group 1: mean VAS = 40 (30) mm Group 2: mean VAS = 32 (24) mm (p = 0.12)</p> <p>Mean VAS score at start was reduced from 75 mm to 40 mm in group 1, and from 69 mm to 32 mm in group 2, at the end of the study.</p> <p>Pain rating index: Group 1: Pain rating index = 9.7 (2.9) Group 2: Pain rating index = 8.5 (2.3) (p = 0.04)</p> <p>Although the mean values of VAS at the end of treatment were similar in both groups, pain rating index at the end of the study was significant lower in patients given Dextketoprofen trometamol (group 2).</p> <p><u>Side effects</u></p> <p>34 % in each group reported side effects, mostly mild or moderate, 3.5% were serious. Treatment related side effects were slightly lower in group 2. 5 patients in group 1 withdrew because of side effects, one in group 2.</p> <p>Conclusions as stated by the authors Both treatments equally effective with similar pain relief efficacy and safety profile.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Not reported 3. Yes 4. Not reported 5. No 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem to be appropriate. The method of replacing missing values was not supported by any literature. Pain rating index was reported to be significant (p=0,04), however the standard deviations seems not to support the significance.</p> <p>Comments Patients in group 2 were significantly older (72 (7)) vs 68(10)). Indication of randomisation problem? Older age is not in favour of the experimental drug. The study has a short observation period, with little validity for the safety of ordinary use of longer duration</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Adjuvante analgetika / Adjuvant analgesics

- subgroup: other adjuvant analgesics – nitrates (nitroglycerine)

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Lauretti et al., 2002, Brazil</p> <p>Journal J Clin Anesth</p> <p>Title Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management</p> <p>Reference (53)</p> <p>Aims To examine analgesic effect and side effects of nitroglycerine patch (transdermal application of nitroglycerine) in cancer patients.</p> <p>Study design Randomized, double-blind, placebo-controlled study</p> <p>Patient data 36 patients were computer randomised into 2 groups of 18 patients. 30 patients concluded the study, 15 in each group, while 6 patients dropped out, 1 patient because of missing data, 4 because of logistic problems, and 1 due to poor compliance.</p> <p>Time period Not reported</p>	<p>Patient characteristics Cancer patients where tramadol and NSAIDs resulted in inadequate pain relief. The patients were submitted to chemotherapy and radiotherapy before the study. All patients were taking oral amitriptyline 50 mg at bedtime. Morphine was titrated to maintain the VAS pain score less than 4/10 (maximum oral dose 80-90 mg/day). All patients had free access to morphine as needed up to maximum dose.</p> <p>Intervention At the point of VAS \geq4/10 the transdermal test drug (active versus placebo) was added. Group 1 (standard treatment/control group): Oral morphine + amitriptyline + placebo transdermal patch Group 2 (experimental treatment group): Oral morphine + amitriptyline + transdermal nitroglycerine (5-mg/24 hrs) patch Rescue medication: After introduction of the test drug, patients were free to manipulate their daily morphine consumption by adding morphine to the 80 to 90 mg dose, so as to maintain pain VAS scores below 4/10.</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Side effects</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Pain visual analogue scale (VAS), 0-10</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Primary outcomes: Health personnel Secondary outcomes: Patients</p> <p>Observation time 4 weeks</p> <p>Statistical analyses: Sample-size calculations based on previous studies. Mann-Whitney test, Chi-square analysis, Wilcoxon matched pair test, ANOVA</p> <p>Additional information Gender, age, weight and height (demographic data) were similar in the two groups as was the primary site of cancer pathology. The VAS scores for pain before test drug application were similar among groups.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u></p> <p>Endpoint: Morphine consumption</p> <p>Definition: Daily morphine consumption on day 1, 7, 14, 21, and 28, while maintaining pain VAS score < 4/10</p> <p>Outcome: The morphine daily consumption was lower in the nitroglycerin group than the control group after 14 days of nitroglycerine administration ($p < 0.002$)</p> <p><u>Side effects</u></p> <p>End point: Any adverse effects</p> <p>Definition: Number of patients</p> <p>Outcome: Patients in control group had more somnolence than those from nitroglycerine group ($p < 0.05$).</p> <p>Conclusions as stated by the authors Transdermal nitroglycerine is an effective coadjuvant analgesic. Transdermal nitroglycerine improves the analgesia and outcome in cancer pain patients, an effect observed after 14 days of application</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Not reported 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Not clear <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed (however it seems not to be ITT).</p> <p>Comments: The study demonstrates reduced consumption of morphine after 14 days administration of transdermal nitroglycerine compared to transdermal placebo, and on the same time reducing somnolence. Both groups had free access to morphine. However, data are presented in figure only, and not in table with definite numbers including measures for standard deviations.</p> <p>Good pain control (VAS score < 4 cm) was also feasible in the control group, but with higher opioid consumption. After 28 days administration the difference in mean daily opioid administration increased to approximately 120 mg/day in the placebo group compared to 80 mg /day in the nitroglycerine group.</p> <p>Although the authors have a theoretical rational for the effect of nitroglycerine on the pain experience in these patients, it is difficult to find other clinical studies supporting this result.</p> <p>A cross-over design in stead of a parallel group design would have improved the quality of this study.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Adjuvante analgetika / Adjuvant analgesics
 - subgroup: somatostatin-analog - octreotide

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Mystakidou et al., 2002, Greece</p> <p>Journal Anticancer Research</p> <p>Title Comparison of Octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial</p> <p>Reference (54)</p> <p>Aims To evaluate the efficacy of continuous subcutaneous (c.sc) octreotide compared with conservative treatment with hyoscine butylbromide administration in the management of symptoms secondary to inoperable bowel obstruction, in terminal cancer patients.</p> <p>Study design Randomised double-blind, controlled trial, single centre study</p> <p>Patient data Of 76 patients diagnosed with bowel obstruction, 68 patients were randomly assigned into two groups of 34 patients each. Drop outs: 12 patients from group A; 3 from group B.</p> <p>Time period October 1996 – June 1998</p>	<p>Patient characteristics Terminal cancer patients diagnosed with bowel obstruction, caused by cancer in the gastrointestinal system, the abdomen or the pelvis. Baseline pain due to abdominal colic and/or distension, absolute constipation, nausea, vomiting, fatigue and anorexia. Patients were classified according to performance status (ECOG score ≤ 2 or > 2). Age range 42-77 years, 36 male, 32 female.</p> <p>Intervention* Group A (standard treatment group, active control): c.sc. (via pump) hyoscine butylbromide 60-80 mg/day Group B (experimental treatment group): c.sc. (via pump) octreotide 600-800 µg/day</p> <p>Both groups received c.sc. (via pump) chlorpromazine 15-25 mg/day and either low-dose morphine 15-30 mg/day or TTS fentanyl 25-75 µg/hour.</p> <p>Rescue medication: Patients with minor vomiting control at T3 (drop outs) were given i.v. 5-HT3 antagonists, liquids and electrolytes and a gastric tube.</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Symptoms: Pain, nausea, vomiting, anorexia, fatigue and electrolyte status.</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Side effects, opioid consumption</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Visual analogue scale (VAS) (0-10)</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patients and health personal</p> <p>Observation time Before start of treatment (T1), third day (T2), sixth day of the treatment (T3), and one day before death (T4).</p> <p>Statistical analyses t-test, Mann-Whitney test, Wilcoxon test and χ^2 test</p> <p>Additional information * Hyoscine butylbromide is an anticholinergic drug, octreotide is an antisecretory drug (a synthetic analog of somatostatin)</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> End point: Abdominal pain intensity</p> <p>Outcome: In both groups statistical significant reduction in pain from T1 to T4 but no statistical significant difference between the groups in relation to percentage change from T1 to T2, T1 to T3 and T1 to T4. Group A: VAS 5,38 +/- 1,04 at T1 reduced to 0,86 +/- 0,35 at T4. Group B: VAS 5,09 +/- 1,40 at T1 reduced to 1,00 +/- 0,66 at T4 (p<0.0005).</p> <p><u>Vomiting and nausea</u> The mean percentage change from T1 to T2 was significantly different between the groups in favour of octreotide in relation to vomiting episodes (p=0,007) and nausea score (p=0,003).</p> <p>Patients in group B received lower mean doses of opioids than those in group A. In group B a large percentage remained stable on the initial opioid dose compared to group A.</p> <p><u>Side effects</u> Minor skin reactions – 3 patients from group 1(8.8%) and 4 patients from group B (11.8%).</p> <p><u>Analgesic consumption</u> The mean doses of morphine and TTS fentanyl remained at lower levels with octreotide than with hyoscine.</p> <p>Conclusions as stated by the authors The administration of octreotide, in combination with traditional pharmacological treatment can be very effective in the symptom control of inoperable bowel obstruction in terminal cancer patients.</p> <p><u>Conclusions according to mandate</u> Octroid induced a significant decrease in pain intensity, but this is not different from hyoscine butylbromide.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Unclear 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Unclear 7. Yes <p>Statistical evaluation Appropriate statistical analyses were performed, however sample-size calculations are not reported</p> <p>Comments The study demonstrates that continuous subcutaneous octreotide infusion may be even better than hyoscine butylbromide infusion in relieving pain and other symptoms in malignant bowel obstruction in terminal cancer. A draw back with octreotide treatment is the high cost of the drug.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Cytostatika / Cytotoxic drugs

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as stated by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Li, 2003, Taiwan</p> <p>Journal Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.</p> <p>Title Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study</p> <p>Reference (57)</p> <p>Aims To determine the efficacy and tolerability of gemcitabine (GEM)-concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus 5-fluorouracil (5-FU) CCRT in patients with locally advanced pancreatic cancer.</p> <p>Study design Prospective, randomised, open-label controlled trial, single center study.</p> <p>Patient data 34 patients were randomized to receive GEM CCTR or 5-FU CCTR, 18 and 16 patients respectively in the two arms.</p> <p>Time period Jan 1998 and Dec 2001</p>	<p>Patient population Histologically confirmed locally advanced pancreatic cancer, stage IVA disease. Median age 69 (31-83). Karnofsky performance score 88 (85-91). TNM stage: T4 100%.</p> <p>Intervention GEM or 5-FU during radiotherapy (RT), used as radiosensitizers (infusion approximately 60 min before RT). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), total dose of 50.4-61.2 Gy using daily fractions of 1.8 Gy. All patients received GEM 1000mg/m2 once weekly for 3 weeks repeated every 4 weeks after CCRT.</p> <p>Group 1 (standard treatment group): 5-FU 500 mg/m² was infused during 30 min for the first 3 days during RT and repeated every 2 weeks for 6 weeks during the RT course</p> <p>Group 2 (experimental treatment group): GEM 600 mg/m² infused during 30 min on Monday or Thursday of each week for 6 weeks during RT.</p> <p>Outcome assessed</p> <p><u>Primary endpoints</u> Survival Time to progression (TTP) Quality of survival* Pain control Weight improvement Tumor response Toxicity/tolerability</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Daily analgesic intake and pain intensity reported on VAS scale.</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain.</p> <p>Observation time Time to progression and death. Patients were evaluated weekly during CCTR and monthly after CCTR</p> <p>Statistical analyses Sample-size calculations based on previous studies. t-test, ANOVA, χ^2 test, Fisher exact test, Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test, Cox-regression</p> <p>Additional information * assessed by average monthly Karnofsky performance score and quality-adjusted life months (mean survival in months x average monthly Karnofsky/100)</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> Endpoint: Overall pain control</p> <p>Definition: $\geq 50\%$ decrease in daily analgesic intake for ≥ 4 weeks or a $\geq 50\%$ decrease in pain intensity for ≥ 4 weeks.</p> <p>Outcome Pain control was 39% for GEM CCTR and 6% for 5-FU CCTR (p=0.043)</p> <p>5-FU CCTR (results presented in table): Overall pain control in 1 patient (6%) Analgesic improvement in 0 patients (0%) Pain intensity improvement in 1 patient (6%)</p> <p>GEM CCTR (results presented in table): Overall pain control in 7 patients (39%) Analgesic improvement in 6 patients (33%) Pain intensity improvement in 7 patients (39%)</p> <p><u>Toxicity</u> Definition: Number of patients showing toxicity effects of chemotherapy and radiotherapy</p> <p>Outcome: The difference of toxicity between the two treatment groups was not statistically significant. Grade 3 and 4 toxicity regarding bone marrow depression, nausea-vomiting, anorexia and GI bleeding occurred in from 1 to 6 patients in the two treatment groups. 25% of patients did not complete RT. 25% of patients did not have follow-up CT.</p> <p>Conclusions as stated by authors GEM CCRT appears more effective than 5-FU CCRT for locally advanced pancreatic cancer, median survival 14.5 months (range 3.2-30.5) vs. 6.7 months (range 4.6-18.1), CR+PR 50% with GEM and 12% in 5FU pts., and has comparable tolerability.</p> <p><u>Conclusions according to mandate</u> Combined gemcitabine-radiotherapy reported significantly better pain control than 5-FU in combination with radiotherapy</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Not reported 3. No 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed</p> <p>Comments The numbers of patients are few and the randomization procedure is unclear. The results are surprisingly good in the GEM CCTR group and the results need validating. Pain control was defined as either a decrease in analgesic intake or a decrease in pain intensity. Use of analgesics is not systematically reported.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Cytostatika / Cytotoxic drugs

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Scutio et al., 2002, Italy</p> <p>Journal Journal of Nuclear Medicine</p> <p>Title Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: A randomized clinical trial.</p> <p>Reference (58)</p> <p>Aims To evaluate the effects of low-dose cisplatin plus ⁸⁹Sr versus ⁸⁹Sr alone in the treatment of painful bone metastases from prostate cancer, addressing both pain palliation and cytostatic effects.</p> <p>Study design Randomised controlled trial, double blinded, single center.</p> <p>Patient data 70 patients, each arm containing 35 patients.</p> <p>Time period Not reported.</p>	<p>Patient characteristics Patients with hormone resistant prostate cancer and painful bone metastases. Age 51-89 year, mean age 69 year. A minimum of 6 months had elapsed after completion of previous chemotherapy or radiotherapy.</p> <p>Intervention Both groups had two short hospitalizations, at an interval of 10 days. In the first hospitalization cisplatin/placebo and ⁸⁹Sr was administered. In the second hospitalization (ten days later) cisplatin/placebo was given.</p> <p>Group 1 (experimental treatment group): 18 mg/m² cisplatin in 1000 ml 0.9% NaCl over 3 hours before 148 MBq ⁸⁹Sr was injected as a bolus. 10 days later cisplatin 16mg/ m² was administered over 6 hours for two consecutive days. A total cisplatin dose of 50 mg/m².</p> <p>Group 2 (standard treatment/control group): Placebo infusion (1000 ml 0.9% NaCl plus furosemide) in place of cisplatin infusion and 148 MBq Sr⁸⁹ as reported in the experimental group.</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain palliation Cytostatic effects Marrow toxicity</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain: 5-point score assigned using a modified Wisconsin test and a pain map. Marrow toxicity: 5-point toxicity score according to WHO criteria</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Not reported specifically, but the patient has to be involved with the pain map.</p> <p>Observation time Until death. Pain palliation was evaluated 2 months after Sr⁸⁹ administration. Marrow toxicity was evaluated during the first 3 months of follow-up.</p> <p>Statistical analyses: Paired t test, Wilcoxon signed-rank test, Kaplan-Meier analyses, χ^2 test, log-rank test</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain palliation</u> Endpoints: Pain relief Grade and duration of pain palliation Onset of new painful sites</p> <p>Definitions: Pain palliation was defined as positive if pain score improved or negative if it did not.</p> <p>Grade of pain palliation was classified as complete, partial, or minimal response. Duration of pain palliation (survival time free of pain relapse) was determined by considering a worsening of the pain score to be a marker of the end of the palliative effect.</p> <p>Outcome: Overall pain relief occurred in 22/35 patients of controls (63%) and in 32/35 patients in the experimental group (91%) (p<0.01). Median duration of pain palliation was 60 days in controls, and 120 days in the experimental group (p=0.002). The percentage of patients presenting with new painful sites was 30% in controls and 14% in the experimental group (p=0.18).</p> <p><u>Marrow toxicity</u> Definition: Changes in platelets, leukocytes, and hemoglobin</p> <p>Outcome: Transient and moderate hematologic toxicity was apparent in both treatment arms without significant differences. 13 patients of controls and 14 patients in the experimental group showed hemoglobin toxicity, mostly WHO grade 1-2.</p> <p>Conclusions as stated by the authors The addition of a low dose of cisplatin enhances the effects of standard dose ⁸⁹Sr without significant side effects, producing a significant improvement in pain palliation and a cytostatic effect on bone disease.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation The analyses seem appropriate.</p> <p>Comments Combined treatment seems to significantly improve pain palliation. Use of analgesics is included in pain palliation and there is no other specification of analgesic consumption.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Cytostatika / Cytotoxic drugs

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country van Andel et al., 2003, The Netherlands</p> <p>Journal World Journal of Urology</p> <p>Title A randomized study comparing epirubicin in a 4-weekly versus a weekly intravenous regimen in patients with metastatic, hormone resistant, prostate carcinoma: effects on health related quality of life.</p> <p>Reference (59)</p> <p>Aims The primary objective was to determine the impact of different administration regimens of epirubicin (Epi) on health related quality of life (HRQOL) in patients with hormone resistant, prostate carcinoma (HRPC); a weekly low dosage scheme versus a 4 weekly higher dosage scheme.</p> <p>Study design Randomised controlled, multicenter trial</p> <p>Patient data 87 patients entered the trial, 8 of these with insufficient data leaving 79 patients for evaluation: 38 patients with weekly epirubicin and 41 patients with epirubicin every 4 week. Only baseline assessments of HRQOL available from 51 of the 79 patients.</p> <p>Time period Dec 1991 - Nov 1997.</p>	<p>Patient characteristics Patients with hormone resistant, prostate carcinoma (HRPC), WHO pain score ≥ 2 and/or two dimensionally measurable metastatic lesions. Expected survival ≥ 3 months, WHO performance status (PS) ≤ 2. No previous cytotoxic treatment except estramustine phosphate was allowed.</p> <p>Intervention Group 1: Epirubicin i.v. at weekly dose of 25 mg/m² (Epi25 group) Group 2: Epirubicin i.v. 100 mg/m² every 4 weeks. (Epi100 group)</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Primary outcomes</u> Effects of disease and treatment on health related quality of life (HRQOL).</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain: Pain reduction according to HRQOL. Subjective response included 1) WHO performance status (WHO-PS), 2) types and dose of analgesics, and 3) WHO pain score. Pain is one of several single symptom items that are scored. Biochemical response, bone scan response and disease-specific survival. Side effects: Toxicity</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> EORTC-QIQ-C30 consisting of 30 items that list the functioning and symptoms of cancer patients measuring cancer specific QOL including the WHO pain score. The questionnaire measured subjective, biochemical and bone scan response. Toxic side effects of chemotherapy were assessed by WHO criteria.</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Subjective response scored by the physician "as judged by the patients themselves"</p> <p>Observation time At 4-weekly intervals during treatment and thereafter at 8-weekly intervals until progression occurred or withdrawal took place for any other reason. The compliance decreased sharply after 5 months, thus making meaningful analyses after this period impossible</p> <p>Statistical analyses Sample size calculation: Not reported. Wilcoxon signed rank test, χ^2 test, Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test</p> <p>Additional information Comment: The optimal treatment of advanced hormone resistant prostatic cancer (HRPC) is still under investigation, and none of the regimens can be considered as standard therapy.</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain</u> Definition of end points: 1) Improvement of the pain score by at least one and no deterioration of the WHO performance status (WHO-PS) 2) Reduction of daily analgesics by 25% and no change in pain score and WHO-PS 3): Improvement in WHO-PS by at least one and no changes in daily analgesic use and pain score.</p> <p><u>Outcome:</u> The Epi25 group reported less pain at 4, 8 and 12 weeks compared to baseline (p=0.043, p=0.031, p=0.008, respectively). The Epi100 group reported less pain after 8 weeks compared to baseline (p=0.006). No differences in analgesic consumption between the groups.</p> <p><u>Toxicity:</u> Definition: Number of patients showing toxicity effects of chemotherapy</p> <p><u>Outcome:</u> 8 of 79 patients went off study because of toxicity, 4 from each group. Comparable toxicity, except more alopecia in Epi100 group. WHO grade 2-3 nausea and vomiting in approximately 50% of patients, Mild hematological toxicity, 25% with grade 2-3 leucopenia in each group.</p> <p><u>Other subjective outcomes:</u> End point: HRQOL (functional and symptom scales) Outcome: None of the patients experienced a change in the overall HRQOL over time.</p> <p><u>Endpoint: Response</u> Outcome: Of 33 symptomatic patients in Epi25, 20 showed a subjective response (61%), while of 36 symptomatic patients in the Epi100 group, 25 had a subjective response (69%).</p> <p>Conclusions as stated by the authors The two epirubicin regimens showed comparable response rates. The observed responses did not result in improved HRQOL. Epirubicin as single agent therapy should not be used in the future treatment of patients with hormone resistant, prostate carcinoma (HRPC). Combination therapy of mitoxantrone and prednisone should be considered as standard therapy in HRPC.</p> <p><u>Conclusion according to mandate</u> The Epi25 and the Epi100 group reported less pain during the first 3 and 2 months respectively, however, the decreased pain did not result in an improved HRQOL.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Unclear 3. No 4. No 5. Yes 6. Not reported 7. Yes</p> <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed, however no sample size calculations are reported.</p> <p>Comments The WHO pain score is not widely used, and there is no reference to WHO-PS in this paper. Analgesic consumption is included in endpoint, but overall there is limited presentation of results.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Hormoner / Hormones

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Fosså et al., 2001, Norway</p> <p>Journal JCO</p> <p>Title Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: A phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group</p> <p>Reference (63)</p> <p>Aims Time to progression (TTP), overall survival, and quality of life (QL) in patients with hormone-resistant prostate cancer (HRPC) treated with prednisone or flutamide.</p> <p>Study design Randomised controlled trial, multicenter, open-labeled.</p> <p>Patient data 201 patients were randomized with 101 and 100 patients in two treatment arms (prednisone group versus flutamine group). Subjective response was not assessable in 10 patients.</p> <p>Time period Jan 1992 to March 1998</p>	<p>Patient population Patients with HRPC and presence of symptomatic metastatic disease (implies cancer induced deterioration of general condition and/or painful, progressive, metastatic disease), and with WHO status of 0-3. Median age 72. Almost all patients used analgesics, 25% used narcotics for pain level 4.</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment group): Prednisone 5 mg orally 4 times a day Group 2 (experimental treatment group): Flutamide 250 mg orally 3 times a day.</p> <p>Outcome assessed <u>Primary endpoint</u> Time to progression (TTP) Overall survival <u>Secondary endpoints</u> Subjective response (related to pain)* Quality of life (QL) Toxicity <u>Assessment instruments and outcome scale</u> Pain: Pain assessment using a 5-point scale QL: EORTC QLQ C-30, a 30-item questionnaire for assessing relevant issues of cancer patients including a pain symptom scale (0-10) supplemented by 3 questions pertaining to analgesic use. <u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain in QLQ-C30 Physician reported subjective response</p> <p>Observation time. Patients remained on the trial to subjective progression or unacceptable toxicity was recorded. All patients were followed at 6-weeks intervals until death. QL analysis was restricted to the 6 month period following entry onto the study. The median follow-up was 330 days.</p> <p>Statistical analyses Sample-size calculations performed Linear mixed model analysis of variance</p> <p>Additional information *Three categories of subjective response: response, no change, progression. Subjective response was assessed based on performance status, the use of analgesics, and the need to apply alternative treatment.</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain</u> Endpoint: Subjective response Definition <i>response</i>: 1) Reduction of pain score (WHO criteria) by at least one level with no deterioration of performance status, or 2) Unchanged pain level and reduction of the prescribed daily dose of analgesics by at least 25%, with no deterioration of performance status, or 3) Improvement of WHO performance status by at least one level without either an increase of daily dose of analgesics by $\geq 25\%$ or an increase of pain level. Definition <i>no change</i>: Unchanged pain score, with less than a 25% reduction in the prescribed daily dose, and unchanged performance status. Definition <i>progression</i>: Increase in pain score by at least one level, increase of daily analgesic dose by at least 25%, need for additional pain treatment, and performance status deterioration by at least one level Outcome: 55% of patients on prednisone and 45% on flutamide recorded at subjective response at least at one-follow up visit (p=0.18). Median response duration was 4.8 months in the prednisone group and 4.2 months in the flutamide group (p=0.21). <u>Quality of life</u> Outcome: The QL assessment parameters favoured the use of prednisone with statistically significant differences in pain and other symptoms, and overall QL. <u>Toxicity</u>: Outcome: Serious nonhematological side effects were recorded in 7 patients from prednisone group and 9 patients from flutamide group. In the flutamide group gastrointestinal side effects were most common.</p> <p>Conclusions as stated by authors Both treatments lead to similar rates of time to progression and no difference in subjective or biochemical response. The quality of life results favour the use of prednisone in patients with hormone-resistant prostate cancer.</p> <p>Results according to mandate Prednisone is superior to flutamine with regard to pain and other QL parameters.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Not reported 3. No 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Yes</p> <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed.</p> <p>Comments To evaluate pain response one has to extract this from subjective response. The use of analgesics is not systematically monitored and there is no reference to the WHO criteria for pain. Monotherapy with low-cost prednisone should be considered as first-line, standard, hormonal manipulation of HRPC.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Bisfosfonater / Bisphosphonates

RCT of high quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as stated by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Ernst, 2003, Canada</p> <p>Journal Journal of Clinical Oncology</p> <p>Title Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain</p> <p>Reference (64)</p> <p>Aims To compare the incidence of palliative response in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) treated with mitoxantrone/prednisone (MP) plus clodronate versus MP plus placebo</p> <p>Study design Randomised controlled trial, double-blind, multicenter, placebocontrolled</p> <p>Patient data 227 enrolled in study. Of these 18 patients not eligible. Total of 104 in clodronate arm and 105 in placebo arm.</p> <p>Time period Oct 1997 to May 2001</p>	<p>Patient population Men with HRPC and symptomatic bone involvement, median age 70, with either mild or moderate pain*. Patients were required to have stable analgesic intake. All patients had radiologically confirmed progressive bone disease, ECOG status <3.</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment group/control): Mitoxantrone 12mg/m² iv every 3rd week, (max cumulative dose 140 mg/m²), prednisone 5 mg twice daily, <i>placebo</i> (normal saline given iv over 3 hours) Group 2 (experimental treatment group): Mitoxantrone 12mg/m² iv every 3rd week, (max cumulative dose 140 mg/m²), prednisone 5 mg twice daily, <i>clodronate</i> 1.500 mg given iv over 3 hours</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Primary endpoint</u> Palliative response: Two components related to pain: present pain intensity (PPI) and analgesics intake <u>Secondary endpoints</u> Duration/rate of palliative response. Toxicity, HRQOL, and others <u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain: Present pain intensity (PPI) scale of the McGill-Melzak Pain Questionnaire.(6 point scale) Analgesics score HRQOL: Prostate Cancer-Specific Quality-of-Life Instrument (PROSQOLI), including a VAS scale of pain and other symptoms (0-10) <u>Person reporting outcome:</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time To progression or death</p> <p>Statistical analyses Sample-size calculations based on a previous study. Pearson's χ^2 test, Fisher exact test, Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test, Cox-regression</p> <p>Additional information *Mild pain level: PPI score 1 or 2, moderate pain level: PPI score 3 or 4. Patients were stratified according to pain level, 76% of patients had mild pain and 24% of patients had moderate pain at baseline.</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain</u> Endpoint: Pain control</p> <p>Definition of palliative response: A reduction to zero or of two-points in the PPI or a decrease of 50% in analgesic intake, without increase in either. These criteria had to be maintained on two consecutive evaluations at least 3 weeks apart.</p> <p>Outcome: The primary endpoint of palliative response was achieved in 46 of 104 patients of the clodronate arm (45%) and in 41 of 105 patients on the placebo arm (39%) (p=0.54).</p> <p>Present pain intensity (PPI): Pain response (a two or more reduction in PPI score) occurred in 34 of 104 patients on clodronate (33%) versus 27 of 105 patients receiving placebo (26%) (p=0.34).</p> <p>Analgesics intake: Analgesic response occurred in 34 of 104 patients on clodronate (33%) and 32 of 105 patients on placebo (30%) (p=0.84).</p> <p><u>Duration of palliative response</u> Outcome: Median duration of palliative response was 6.2 months for the clodronate arm versus 6.4 months for the placebo group (p=0.79).</p> <p>Likelihood of palliative response was dependant on baseline PPI score. Subgroup analysis suggested that patients with moderate pain were more likely to benefit from the addition of clodronate.</p> <p><u>Toxicity</u> Outcome: Serious adverse effects were infrequent and similar in both treatment arms. 5 patients stopped because of treatment related toxicity.</p> <p><u>HRQOL</u> Outcome: QOL response did not differ between the treatment arms.</p> <p>Conclusions as stated by authors Both treatments equally effective with similar duration of pain response. Addition of clodronate to mitoxantrone/prednisone (MP) does not increase the rate of palliative response or overall quality of life. Clodronate may be beneficial to patients who have moderate pain, but this requires further confirmation.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Not reported 5. Yes 6. Yes 7. Unclear</p> <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed, however one patient got the other treatment than the assigned, and it is unclear whether analyses were ITT.</p> <p>Comments Routine use of clodronate cannot be recommended for palliation of symptomatic bone disease in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). A palliative role may exist for patients with moderate to severe pain, but this remains to be confirmed in a prospective clinical trial. Chemotherapy with mitoxantrone/prednisone (MP) provides useful palliation in symptomatic men with HRPC.</p> <p>Study quality ++</p> <p>Level of evidence 1++</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Vedlegg 2B)</p>

Bisfosfonater / Bisphosphonates

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Berenson et al., 2001, US</p> <p>Journal American Cancer Society</p> <p>Title Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: a double-blind, randomized dose-response study</p> <p>Reference (65)</p> <p>Aims To evaluate the dose-response relation for zoledronic acid, in patients with malignant osteolytic disease</p> <p>Study design Randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicenter, dose-response study</p> <p>Active control (pamidronate versus zoledronate)</p> <p>Patient data 280 patients randomized</p> <p>Group 1: 73 enrolled, 55 completed Group 2: 68 enrolled, 43 completed Group 3: 73 enrolled, 47 completed Group 4: 66 enrolled, 44 completed</p> <p>Drop outs are registered: Most discontinued the study due to death or an adverse effect.</p> <p>Data from all 280 patients were included in the efficacy and safety analysis.</p> <p>Time period Not mentioned</p>	<p>Patient characteristics Patients with breast cancer or multiple myeloma with at least one osteolytic lesion. Myeloma patients were also required to have had a previous skeletal event or to have failed first-line chemotherapy. Patients were to have a life expectancy of at least 10 months and ECOG performance status 0-2. Patients with low grade pain at baseline (VAS 3,2 – 3,8). Mean age ranged from 56.5 to 59.9 years. 57% - 63% of patients in each treatment groups had breast carcinoma.</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment/control group): <i>Pamidronate</i> Group 2, 3 and 4 (experimental treatment groups): <i>Zoledronic acid</i></p> <p>Group 1: Pamidronate 90 mg i.v. in 250 ml NS (normal saline)+ 50 ml NS Group 2: Zoledronic acid 0.4 mg i.v. in 50 ml NS + 250 ml NS Group 3: Zoledronic acid 2.0 mg i.v. in 50 ml NS + 250 ml NS Group 4: Zoledronic acid 4.0 mg i.v. in 50 ml NS + 250 ml NS</p> <p>Treatments were given every 4 weeks for up to 10 months.</p> <p>Pamidronate was administered as a 2-hour infusion, zoledronic acid as a 5-minute infusion.</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Primary outcomes</u> The proportion of patients having radiation to bone</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain score Analgesic score, Safety (including skeletal pain), and others</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> VAS (1-10), as part of Brief Pain Inventory (BPI) Severity of adverse experience graded using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</p> <p><u>Person reporting outcome:</u> Patient</p> <p>Observation time 10 months</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed. One-sided test of proportions, Cochran-Mantel-Haenzel-test, Kaplan-Meier estimator with log-rank test, one-way ANOVA.</p> <p>Additional information Only the pharmacist at each study center was aware of treatment assignment. Side effects were systematically reported. Skeletal pain was also reported as an adverse event.</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain score</u> End point: Mean pain reduction from baseline to end of study, decrease of amount of taken pain medication</p> <p>Definition: Pain score difference, decrease in mean analgesic score</p> <p>Outcome: pain score differences Group 1: -0,1; Group 2: -0,3; Group 3: -0,6; Group 4: -0,7</p> <p>Among 232 patients with pain at study entry, a decrease in pain score was reported by a greater proportion (67%) of patients in group 4 (zoledronic acid 4.0 mg) than in groups 1-3 (51%, 48%, and 50% respectively), however the pain score decrease was not statistically significant</p> <p><u>Analgesic score</u> Decrease in analgesic score: Gr.1: 21%, Gr.2: 19%, Gr.3: 11%, Gr.4: 27%</p> <p><u>Side effects</u> Skeletal pain was reported less frequently in the zoledronic acid groups 2-4 (46%, 55% and 46%) than in the pamidronate group 1 (60%).</p> <p>The overall safety profile of zoledronic acid was similar to that of pamidronate in the patient group studied.</p> <p><u>Other outcomes</u> Radiation to the bone: Zoledronic acid at doses of 2.0 and 4.0 mg and pamidronate at a dose of 90 mg each significantly reduced the need for radiation therapy to bone (p<0.05).</p> <p>Conclusions as stated by the authors A 5-minute infusion of 2.0-4.0 mg zoledronic acid was at least as effective as a 2-hour 90 mg pamidronate infusion in treatment of osteolytic metastases. A 0.4 mg dose of zoledronic acid was significantly less effective. Both zoledronic acid and pamidronate were well tolerated.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Yes 6. Yes 7. Yes</p> <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem appropriate</p> <p>Comments The study is not primarily designed to evaluate analgesic efficacy. Documentation of pain and analgesic scores is incomplete. There is no reporting of p-values.</p> <p>Data support expanded clinical evaluation of 4 mg and perhaps higher doses of zoledronic acid in Phase III trials in patients with cancer and osteolytic metastasis.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Bisfosfonater / Bisphosphonates

RCT of medium quality

<p>Study and study design</p> <p>Author, year of publication and country Saad et al., 2002, Canada</p> <p>Journal Journal of the National Cancer Institute</p> <p>Title A randomized, placebo-controlled trial of Zoledronic acid with hormone- refractory metastatic prostate carcinoma</p> <p>Reference (66)</p> <p>Aims Study the effect of zoledronic acid on skeletal complications in prostate cancer patients with bone metastases</p> <p>Study design Double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study</p> <p>Patient data 643 patients randomized (computer generated list) to three groups: Group 1: 208 patients Group 2: 214 patients Group 3: 221 patients</p> <p>Completed trial: Group 1: 65 (31%) Group 2: 81 (38%) Group 3: 62 (28%)</p> <p>Reason for discontinuation accounted for in a Consort diagram (most common reason: withdrawal of consent, adverse effects, deaths)</p> <p>Time period June 1998 – Jan 2001</p>	<p>Study characteristics</p> <p>Patient characteristics Patients with metastatic (more than three foci of increased activity on a bone scan) prostate cancer with three consecutive increases of prostate-specific antigen (PSA) while on hormone therapy. Patients with low grade pain (mean VAS 1,8 – 2,3) at baseline, and ECOG performance status of 0, 1 or 2. Antineoplastic therapy was at the discretion of the treating physician (except cytotoxic therapy). 90% older than 60 years. Patients taking narcotic analgesics were not eligible.</p> <p>Intervention Group 1 (control group): <i>Placebo</i>: 100 ml normal saline (NS) i.v. over 15 min. Group 2 (experimental group): 4 mg <i>zoledronic acid</i> in 100 ml NS i.v. over 15 min. every 3 weeks for 20 cycles (15 months) Group 3 (experimental group): 8 mg <i>zoledronic acid</i> in 100 ml NS i.v. over 15 min. every 3 weeks for 20 cycles (15 months), in June 2000 amended to 4 mg because of renal toxicity. This group is referred to as the 8/4 mg group.</p> <p>All patients received 500 mg calcium supplement and 400-500 IU vitamin D p.o. Pain management was at the decision of the treating physician.</p> <p>Addendum: The initial volume of 50 ml NS was amended to 100 ml in June 1999 to increase renal safety.</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes:</u> Skeletal-related events (SREs)</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Pain was one of 8 secondary outcomes: Quality of life (QoL) included pain and analgesic score, performance status Safety</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Brief pain inventory (BPI), pain scores 1-4, primary efficacy variable of QoL Analgesic scores, type of pain medication administered (0-4) Quality of life: FACT-G, EURO QOL</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Pain scores: patient. Analgesic scores: investigator.</p> <p>Observation time 15 months Only about 1/3 of patients completed the planned 15 months of study treatment.</p> <p>Statistical analyses Sample-size calculations were performed All statistical tests were two-sided. Cochran-Mantel-Haenzel test, Kaplan-Meier estimates, Cox regression</p> <p>Additional information Demographic and disease characteristics generally similar among the groups</p>	<p>Results and conclusions as reported by the authors</p> <p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain</u> Endpoint: Pain relief Definition: Change in pain and analgesic scores from baseline Outcome: Mean pain scores increased from baseline in all three groups at every 3-month interval, but less in the zoledronic treatment groups, with one exception at 3 months where the zoledronic acid groups had a slight decrease from baseline. The mean increase from baseline in pain score at 15 months was 0.88, 0.58, and 0.43 for group 1, 2 and 3, respectively (p=0.026 combined zoledronic arm versus placebo)</p> <p><u>Analgesic consumption</u> Analgesic scores increased slightly more (not statistically significant) from baseline in the placebo group compared to the zoledronic arms.</p> <p><u>Safety</u> End point: All adverse events Definition: Number of patients Outcome: Most common were fatigue, anemia, myalgia, fever, and lower-limb edema occurred in at least 5% more patients in both of the zoledronic acid groups than in the placebo groups. A higher incidence of renal function deterioration in the zoledronic acid 8 mg arm compared to the 4 mg arm.</p> <p><u>Other subjective outcomes</u> ECOG performance status: No statistically significant difference among the three groups. Quality of life: No statistically significant difference among the three groups.</p> <p>Conclusions as stated by the authors Zoledronic acid at 4 mg reduced skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases.</p> <p><u>Conclusions according to mandate</u> Pain and analgesic scores increased more in patients who received placebo than in patients who received zoledronic acid. The effect on pain reached a statistical significance at 15 months in patients who received the high zoledronic acid dose. Zoledronic acid at 4 mg given as a 15 min infusion was well tolerated, but the 8 mg dose was associated with renal function deterioration.</p>	<p>Quality of the study as assessed by the review group</p> <p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes <p>Statistical evaluation The statistical analyses seems appropriate</p> <p>Comments The study was not primarily designed to assess pain. Patients on opioids were not eligible, thus the patients selected are not representative for a group of palliative cancer patients (selection bias). The pain and analgesic scores are difficult to interpret due to many confounding factors including use of radiation therapy for bone pain.</p> <p>Low completion rate in the study.</p> <p>Study quality +</p> <p>level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>
--	--	--	--

Bisfosfonater / Bisphosphonates

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Small et al., 2003, USA</p> <p>Journal Journal of Clinical Oncology</p> <p>Title Combined analysis of two multisenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer</p> <p>Reference (67)</p> <p>Aims To evaluate the effect of intravenous bisphosphonate, pamidronate disodium, on pain control in metastatic prostate cancer patients</p> <p>Study design <i>Pooled</i> data from two separate multisenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials</p> <p>Patient data A total of 378 patients (two studies): 138 patients from INT-05 (international study), 240 patients from CPG 032 (conducted in USA) 374 patients enrolled: 180 received study drug, 194 received placebo 350 patients were included in the intent-to-treat efficacy analysis: 169 in the intervention arm, 181 in the placebo arm For pain assessment: 218 patients at week 27 Drop outs reported</p> <p>Time period Febr 1998 – Nov 1999</p>	<p>Patient characteristics Men \geq 18 years, median age: 72 years, with metastatic prostate cancer and prior androgen deprivation, even distribution with previous chemotherapy among both groups. Life expectancy \geq 6 months. BPI$>$4</p> <p>Intervention Group 1, control group: <i>Placebo</i>: 250ml dextrose 5% i.v. every 3 weeks for 27 weeks (9 visits) Group 2, intervention group: <i>Pamidronate</i> disodium 90mg in 250ml dextrose 5% i.v. every 3 weeks for 27 weeks (9 visits)</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain reduction- worst pain</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Reduction in analgesic use Skeletal-related event (SRE) Biochemical markers Safety</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Numerical rating scale (NRS) as part of Brief Pain Inventory (BPI), 0-10</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient</p> <p>Observation time 27 weeks Difference in worst pain was measured at baseline (visit 2) and week 9 (visit 5) and for a subset of patients at week 27.</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed Analysis of covariance, ANOVA, Cochran-Mantel-Haenzel-test</p> <p>Additional information Decision to pool the data from the two trials was made because full enrolment (199 per group per study) was not achieved in either trial. Inclusion and exclusion criteria in the two trials were nearly identical.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain reduction</u> Definition: change from baseline pain scores Outcome: No significant changes from baseline pain scores between the two groups at either week 9 (p = 0,894) or week 27 (p= 0,576)</p> <p><u>Reduction in analgesic use</u> No sustained significant differences between the two groups in analgesic use at week 9 (p= 0,502) and week 27 (p= 0,314)</p> <p><u>Skeletal-related event (SRE)</u> No sustained significant differences between the two groups in proportions of patients with an SRE</p> <p><u>Safety</u> Overall, pamidronate disodium was well tolerated</p> <p>Conclusions as stated by the authors Pamidronate disodium has no treatment benefit compared with placebo in patients with advanced prostate cancer and painful bone metastases.</p> <p><u>Results according to mandate</u> Pamidronat 90mg iv every 3 weeks has no sustained statistically significant analgesic benefit at 9 and 27 weeks compared to placebo in patients with prostate cancer and symptomatic bone lesions.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Unclear 3. Yes 4. Unclear 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation The analyses seems appropriate, however, adding two studies together may introduce some bias</p> <p>Comments The randomization procedure remains unclear. Otherwise good study. This study is using pooled data from to concurrent multicenter studies, one being US-American, the other international. This was done because of enrolment difficulties and to shorten study duration.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Intraspinal og epidurale analgetika / Intraspinal and epidural analgesia
- subgroup: intraspinal analgesia

RCT of medium quality

<p><u>Study and study design</u></p> <p>Author, year of publication and country Smith et al, 2002, USA</p> <p>Journal J Clin Oncol</p> <p>Title Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain, drug-related toxicity, and survival</p> <p>Reference (72)</p> <p>Aims To compare efficacy and safety of comprehensive medical management (CMM), i.e. best possible medical management, of refractory pain with an implantable intrathecal drug delivery system (IDDS)*</p> <p>Study design Multicenter, randomized, open, parallel group, controlled trial</p> <p>Patient data 202 patients randomized, 99 entered group 1, 101 group 2. 75 and 73 completed a 4 week follow-up in the respective groups. 5 were implanted in group 1, 51 in group 2.</p> <p>Time period April 1st 1999 to Aug 3rd 2001</p> <p>*IDDS deliver opioid (48 had morphine, 3 hydromorphone) directly to the spinal fluid and consists of a small, battery-powered, programmable pump that is implanted.</p>	<p><u>Study characteristics</u></p> <p>Patient characteristics Patients ≥ 18 years with advanced cancer and unrelieved pain (VAS ≥ 5) expected to continue throughout life and with a life expectancy < 3 month. Mean ages about 57 years (± 13.5). Slightly more males. Mostly mixed nociceptive and neuropathic pain (60%). Mostly lung, prostate, colon, breast or pancreatic cancer.</p> <p>Intervention Group 1 (standard treatment/control group), CMM group: Comprehensive medical therapy (CMM) according to established guidelines Group 2 (experimental treatment group), IDDS group: Intraspinal implantable drug delivery system (IDDS) +CMM Crossover was allowed after thorough evaluation Radiation, chemotherapy, bisphosphonates and so on for palliation were allowed Rescue medication: A part of CMM</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain reduction: Pain control combined with change in toxicity</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Differences in drug toxicity, quality of life (QoL), adverse events, survival</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain reduction: Visual analog scale (VAS), 0-10 on a continuous scale + Composite drug toxicity score (the sum of 15 individual drug toxicity scores), 0-4 Toxicity: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) QoL: Brief Pain Inventory (BPI), SF12</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time 4 weeks after randomisation, at least seven days after implantation</p> <p>Statistical analyses There seems not to have been any sample size calculations before enrolment of patients. Wilcoxon-Mann-Whitney test, Multiple linear regression, Kaplan-Meier life-table with log-rank test, Cox regression.</p> <p>Additional information The demographic and clinical characteristics, as well as drug use, were well balanced in the two groups. A screening trial within 7 days of randomisation was performed to identify patients likely to benefit. Pumps were implanted as soon as practical.</p>	<p><u>Results and conclusions as reported by the authors</u></p> <p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain reduction</u> Definition: VAS pain score reduction of at least 20 % from baseline to 4 weeks regardless of toxicity, or equal pain scores with at least 20% reduction in toxicity (defined as clinical success)</p> <p>Outcome: 84.5% in group 2 versus 70.8 % in group 1 had achieved clinical success (p = 0.05), data below:</p> <p><u>VAS score</u> Baseline VAS were 7.81 (1.63) and 7.57 (1.79) in Group 1 and 2, respectively.</p> <p>VAS reduction: 3.05 (3.16) in Group 1, 3.90 (3.42) in Group 2 (p = 0.055)</p> <p><u>Toxicity score</u> Toxicity reduction: 1.09 (5.57) in Group 1, 3.63 (5.43) in Group 2 (p = 0.004)</p> <p><u>Toxicity and adverse events</u> Baseline common toxicity criteria were 6.36 (5.65) and 7.22 (5.00) in Group 1 and 2, respectively.</p> <p>Drug-related toxicity was reduced more in the Group 2. Fatigue and depressed level of consciousness was significantly reduced in Group 2 (p < 0.05)</p> <p>16 patients had adverse events related to implanted pump or related procedures. One pump was removed due to infection.</p> <p><u>Other outcome</u> Survival: Six months survival was 37.2 and 53.9% in Groups 1 and 2, respectively</p> <p>Conclusions as stated by the authors Group 2 (IDDS) improved clinical success in pain control, reduced pain, significantly relieved common drug toxicities, and improved survival in patients with refractory cancer pain. The result with respect to survival are preliminary and will require further study</p>	<p><u>Quality of the study as assessed by the review group</u></p> <p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. No 4. Not reported 5. Yes 6. Unclear 7. No (pain and toxicity analysed as treated) <p>Statistical evaluation The statistical analyzes seem appropriate, however not IIT.</p> <p>Comments Data were reported as randomized, but pain and toxicity was analysed as treated. 20% of those randomized to group 2 was never implanted, 5 in group 1 needed implantation. The statistical differences were borderline, however, clinically very interesting and need confirmation. One should be aware that it is very challenging to design studies for this purpose.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>
---	--	--	--

Nevrolytiske blokader /Neurolytic blockade

Case series of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Erdine et al., 2003, Turkey</p> <p>Journal Regional Anesthesia and Pain Medicine</p> <p>Title Transdiscal Approach for Hypogastric Plexus Block</p> <p>Reference (73)</p> <p>Aims To evaluate the posterior transdiscal approach through disc L₅-S₁ to perform hypogastric plexus block</p> <p>Study design Patient series, observational, non-controlled study</p> <p>Patient data 20 patients</p> <p>Time period 2000 - 2002</p>	<p>Patient characteristics Patients suffering from pelvic pain secondary to cancer not relieved from analgetic medication such as codein, tenoxicam and amitriptyline. 10 female, 10 men, ages 35-71 years, mean 56.1; weight 43-75kg, mean 53.8.</p> <p>Intervention Under standard procedure with patient, sedated with 0.1mg/kg midazolam and 1microg/kg fentanyl, the interdiscal space L₅-S₁ was identifies under fluoroscopy. A 22-G, 10cm block needle was advanced through the disc. To verify that the needle was in the disc and through the disc respectively there was inserted radiopaque iohexol solution both places. With the needle in place 10% phenol was given followed by 0.5 ml of air before drawing back the needle. To prevent discitis, cephazolin 50 mg was inserted in the disc, and cephalozin 1 gram was given as a prophylactic antibiotic i.v. 30 minutes before the procedure.</p> <p>No controls</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain, daily analgesic requirements and patient satisfaction</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> VAS</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient reported pain</p> <p>Observation time 3 months</p> <p>Statistical analyses Two-way ANOVA and Student-Newman-Keuls-test</p> <p>Additional information No side effects registered.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain relief</u></p> <p>Endpoint: Pain intensity (VAS) reduction Analgesic consumption Patient satisfaction</p> <p>Definition: Pain score (VAS 1-10) before, after 24 hours, 1 month, 2 months and 3 months.</p> <p>Analgesic consumption (Codeine only) registered daily, but not defined in detail regarding different drugs and specific time points.</p> <p>Patient satisfaction (VAS 1-10) registered after 24 hours, 1 month, 2 months and 3 months.</p> <p>Outcome: 12 patients (60%) had statistically significant pain relief immediately after the block (p<.05). Mean VAS value before the procedure was 7.25 and it decreased significantly at 24 hours and 1 month after the procedure, 4.7 and 2.8 respectively (p<.05).</p> <p>15 patients (75%) were satisfied after the block and it increased significantly until 1 month after the block. There were no significant differences obtained 1, 2, and 3 months after the procedure regarding patient satisfaction scores. 5 patients (25%) had no pain relief and a spinal drug delivery system was implanted for spinal opioid administration.</p> <p>Daily analgesic requirements (Codeine) decreased significantly after the block. From mean 180 mg to 68 mg (P<.05).</p> <p>Disc puncture was possible without difficulty in all patients.</p> <p>Conclusions as stated by the authors Based on the experience with 20 patients the transdiscal approach for hypogastric plexus block appears to be a safe and effective procedure.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Unclear 6. Yes 7. Yes 8. Not relevant 9. Yes <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem appropriate, however there seems to be a misprint in the confidence interval for height.</p> <p>Comments The study includes only 20 patients.</p> <p>Only step 2 on the WHO analgesic ladder was tried before using neurolytic block, which means that external validity is poor. Thus, the results of this study are of limited value.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 3+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of case series (Appendix 2B)</p>

Ekstern strålebehandling / External radiotherapy

Metaanalysis of high quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as stated by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Wu et al., 2003, US</p> <p>Journal Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys</p> <p>Title Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases</p> <p>Reference (74)</p> <p>Aims To systematically review the published literature on dose-fractionation in localised radiotherapy (RT) for bone metastasis.</p> <p>Study design Systematic review (SR) based upon two independent literature searches</p> <p>18 RCTs found, 16 studies included in the SR: 2 trials comparing single versus single, 8 trials comparing single versus multiple, and 6 trials comparing multiple versus multiple fractions.</p> <p><i>Pain responses for studies comparing single versus multiple fractions were found homogenous and pooled – meta-analysis presented in this evidence table.</i></p> <p>Patient data Metaanalysis of 3260 randomised patients (7 of 8 studies comparing single versus multiple fractions RT)</p> <p>Time period Studies published between 1966 and Febr 2001</p>	<p>- Trials of single-fraction versus multiple-fraction regimens</p> <p>Patient characteristics The trials included a heterogeneous population with a range of tumour types and performance status.</p> <p>Intervention Single fraction RT: median 8 Gy, range 8-10 Gy Multiple fractions RT: median 20 Gy in 5 fractions, range 20 Gy in 5 fractions to 30 Gy in 10 fractions</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain relief: complete and overall pain response</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Several, including quality of life adverse event and survival.</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> The methods of pain evaluation varied. The definition of complete response was uniform across trials except two studies (pain score equal 0 defined as complete response).</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Most studies used patient-assessed pain scores</p> <p>Observation time The time point for reporting the pain response rates varied among studies, as did the length of planned follow-up. In six reports the response rates encompassed responses occurring at any time during follow-up, which necessarily included repeated irradiation.</p> <p>Statistical analyses Several meta-analyses with random effects were performed</p> <p>Additional information Pain relief response data were extracted from the text, tables and figures in each study report. Statistical test for heterogeneity supported the attempt to pool pain response data from studies comparing single-fraction against multifraction RT.</p>	<p>- Trials of single-fraction versus multiple-fraction regimens</p> <p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain relief</u> Pooled intention to treat complete response rates from single-fractions versus multiple-fractions were 33.4% (n=1613) after single-fraction and 32.3% (n=1618) after multifraction treatment, respectively, RR=1.03, p=0.5. Pooled intention to treat overall response rates favoured single-fraction treatment with a rate of 62.1% (n=1629) compared with 58.7% (n=1631) for multifraction treatment, RR=1.05, p=0.04, reaching statistical significance. No significant differences in either complete responses or overall response rates were detected in the sensitivity analyses. Exploratory analysis by biological effective dose did not reveal any dose-response relationship among the fractionation schedules used (single 8 Gy to 40 Gy in 15 fractions). Median duration of pain relief from 11-24 weeks. No differences between arms were detected. Median time to pain relief from 1-4 weeks. Re-irradiations consistently higher in the lower dose arm (not pooled because of lack of defined indications for re-irradiation). Trials reported analgesic consumption (only 4) for these, no differences between arms were observed.</p> <p>Conclusions as stated by the authors Meta-analysis of reported randomised trials shows no significant difference in complete and overall pain relief between single and multifraction palliative RT for bone metastases. No dose-response relationship could be detected by including data from single fraction versus multiple fraction trials.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. No 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation Excellent</p> <p>Comments This is an excellent review including all relevant studies. Data are consistently in one direction, namely that one fraction is just as effective as multiple fractions. This is the first meta-analysis addressing this subject.</p> <p>Study quality ++</p> <p>Level of evidence 1++</p> <p><small>*Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a metaanalysis (Appendix 2B)</small></p>

Ekstern strålebehandling / External radiotherapy

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as stated by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Bezjak et al., 2002, Canada</p> <p>Journal Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</p> <p>Title Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer</p> <p>Reference (75)</p> <p>Aims To compare single radiotherapy (RT) fraction 10 Gy with 20 Gy in five fractions in terms of palliation of thoracic symptoms, toxicity, quality of life (QOL) and survival.</p> <p>Study design Randomised controlled study Open study (no blinding), multicenter</p> <p>Randomisation took place after treatment simulation was completed</p> <p>Patients were stratified on the basis of the center, performance status and weight loss</p> <p>Patient data 230 patients randomized to fractionated RT (group 1) and single-fraction RT (group 2), 114 and 116 patients, respectively One patient in each arm did not receive the assigned treatment 79 patients in group 1 and 76 patients in group 2 was evaluable</p> <p>No consort sheet presented</p> <p>Time period Aug 1997 – Jan 2001</p>	<p>Patient characteristics Patients >16 years with histologically or cytologically confirmed metastatic/advanced non small cell lung cancer unsuitable for radical treatment, ECOG performance status 0-3, life expectancy ≥ 30 months</p> <p>Intervention Group 1 (experimental treatment group): 20 Gy in five fractions Group 2 (experimental treatment group): 10 Gy in one fraction</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Primary outcomes</u> Symptom palliation: Palliation of thoracic symptoms at one month after RT, index symptom defined by the treating radiation oncologist. Chest pain was one possible index symptom. <u>Secondary outcomes</u> Thoracic symptoms, Quality of life (QOL), toxicity, survival. Pain was one parameter in QOL.</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain score (symptom palliation): Patient-completed daily diary card, 0-3 Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), VAS 0-100 EORTC QLQ-C30</p> <p>Quality of life: LCSS and EORTC QLQ-C30 Toxicity: NCIC CTG Expanded Common Toxicity Criteria.</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient: symptom palliation recorded in patient diary</p> <p>Observation time 7 months. First follow-up visit at one month, then every month until 7 months Primary outcome recorded at one month after RT. Survival until death.</p> <p>Statistical analyses Wilcoxon test, Kaplan-Meier curves, log-rank test, Fisher's exact test</p> <p>Additional information 69% of the patients had locally advanced disease. The treatment arms were well balanced with respect to known prognostic factors.</p>	<p>Results according to mandate 79 patients in the fractionated arm (69%) and 76 patients in the single radiotherapy (66%), provided diary symptom palliation data.</p> <p><u>Symptom palliation</u> Definition: Difference in patient scoring compared with baseline score Outcome: No difference in symptom control on any of the items was found between the two arms at one month after RT, as judged by the daily diary scores. The index symptom improved from a mean at baseline on 2.13 in the five-fraction arm and 2.22 in the single-fraction arm, to 1.37 and 1.39 respectively.</p> <p><u>Quality of life</u> Assessed by LCSS: Fractionated RT group had greater improvement in symptoms related to lung cancer (-10.1 versus -1.46, $p = 0.009$), pain (-13.6 versus -0.92, $p = 0.0008$), impact on their ability to carry out normal activities (-0.05 versus 8.99, $p = 0.037$), and better global QOL (-0.51 versus 8.23, $p = 0.039$).</p> <p>Assessed by QLQ-C30: Greater improvement in pain scores in patients receiving five fractions versus one fraction (-9.22 versus 2.94, $p=0.04$).</p> <p><u>Toxicity</u> No significant difference in treatment-related toxicity, which was mild overall</p> <p><u>Survival</u> Patients receiving five fractions survived significantly longer, median 6.0 months (CI 4.9-7.9) as compared to single-fraction, median 4.2 months (CI 3.7-5.4) ($p=0.0305$). Differences in survival were related to patients with good performance status, localized cancer stage.</p> <p>Conclusions as stated by the authors A similar degree of symptom palliation was recorded in patient diary. Superior symptom improvement and QOL and survival advantages for 20 Gy in five fractions compared with 10 Gy in a single fraction for palliation of thoracic symptoms was observed. Single fraction RT continues to be an option to consider in patients with poor performance status and very limited life expectancy.</p> <p><u>Conclusions according to mandate</u> Primary thoracic pain was better relieved by the five fractions regimens as compared to the single fraction regimen.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. No 3. No 4. No 5. Yes 6. Unclear 7. No</p> <p>Statistical evaluation Appropriate sample sized estimation and appropriate statistical analysis were performed.</p> <p>Comments The study can be considered as high quality due to the type of intervention, which is more or less impossible to do as a blinded study. There is no tradition to call patients for placebo treatment with radiotherapy.</p> <p>Compliance (i.e. percent who completed the primary outcome – the diary card) was low. 69% and 66% in the two groups respectively complied. No evidence of bias between groups were detected, however a bias can not be completely out ruled. No compliance with at least influence the external validity, generalise the ability of the study.</p> <p>There were no different between groups on the primary outcome, i.e. index symptom. However, pain improved statistically and clinically significant in the multiple fraction arm as compared to the single fraction arm.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (ref)</p>

Ekstern strålebehandling / External radiotherapy

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as stated by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Falk et al., 2002, UK</p> <p>Journal British Medical Journal</p> <p>Title Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial</p> <p>Reference (76)</p> <p>Aims To compare, in term of chest symptoms, quality of life, and survival, a) supportive treatment together with immediate, palliative, thoracic radiotherapy and b) supportive treatment, radiotherapy not being given until indicated</p> <p>Study design Randomised controlled trial, open labeled, multicentre (23 centres from UK, Ireland and South-Africa)</p> <p>Patient data 230 patients randomized: 115 in immediate versus delayed treatment group, group 1 and 2, respectively.</p> <p>104/115 received radiotherapy in group 1 (90 recommended regimen).</p> <p>48/115 received radiotherapy in group 2 (29 recommended regimen), 64 died without receiving radiotherapy.</p> <p>No consort sheet presented</p> <p>Time period Dec 1992 – May 1999</p>	<p>Patient characteristics Patients with previously untreated, microscopically confirmed non-small cell lung cancer, locally to advanced for surgical resection or radical radiotherapy, any grade of WHO performance status, no compelling indication for immediate thoracic radiotherapy. Few patients had severe symptoms at study entry, including chest pain.</p> <p>Intervention Group I: Immediate palliative thoracic radiotherapy. Group II: Delayed thoracic radiotherapy delivered when needed to treat symptoms</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Percentage of patients alive and without moderate or severe cough, <i>chest pain</i>, haemoptysis or shortness of breath at 6 months after inclusion. Pain is one of several parameters included in the primary outcome measure</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Quality of life, Adverse events, Survival</p> <p><u>Assessment and outcome scales</u> Pain: not reported Quality of life: the Rotterdam symptom checklist</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Primary outcome: clinicians, Quality of life: patients</p> <p>Observation time Primary outcome recorded at six months after randomisation</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed. The statistical analyses were not reported, however data are reported with 95% confidence intervals.</p> <p>Additional information Although unsuitable to radical radiotherapy, only 12% had distant metastases, 68% had a performance status of grade 0 or 1. Supportive treatment in both arms consisted of active symptom control using whatever treatment was considered to be most appropriate. Recommended radiotherapy regimens were either 17 Gy as two 8.5 Gy fractions one week apart, or 10 Gy as a single dose. Patient intake stopped in May 1999 when reliable results were achieved</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Primary outcomes (including pain as a parameter)</u> None of the differences between the two treatment groups was statistically significant, i.e. successfully outcomes at 6 months (28% in group 1 versus 26% in group 2). Similar equivalent results were found at 1, 2 and 4 months.</p> <p><u>Quality of life</u> Median score were similar in the two treatment groups.</p> <p><u>Adverse events</u> More common in group 1 as compared to group 2.</p> <p><u>Survival</u> No difference, median survival 8.3 months in group 1 and 7.9 months in group 2.</p> <p>Conclusions as stated by the authors This trial provided no evidence that immediate palliative thoracic radiotherapy improve the outcomes for patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms.</p> <p><u>Conclusions according to mandate</u> Chest pain as part of a composite primary outcome did not show any difference between the two treatment regimens, neither as a secondary composite outcome</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. No 3. No 4. No 5. Yes 6. Yes 7. Yes <p>Statistical evaluation Data are only reported with 95% confidence interval. The statistical analyses were not described.</p> <p>Relevant analysis performed, sample size estimation performed before study was initiated, high enough power.</p> <p>Comments Little and indirect documentation on pain. No direct estimated of pain (chest pain) reported. Difficult to draw any firm conclusions with regard to palliation of chest pain since data not were poorly reported. Treatment policy with regard to chemotherapy has changed as compared to when the study was initiated and undertaken. However, data are relevant with regard to give recommendation on when to give radiotherapy to thoracic appeals in patients with low symptom burden. The trial support the policy of offering short courses of thoracic radiotherapy when appreciable symptoms develop in patients with advanced non-small cell lung cancer for whom no other interventions are planned.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>*Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised study (ref)</p>

Radiofarmaka / Radiopharmaceuticals

RCT of high quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Han et al. 2002, Netherlands</p> <p>Journal J Nucl Med</p> <p>Title The Placorhen study: A double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with 186Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases</p> <p>Reference (78)</p> <p>Aims To assess the effect of bone targeted therapy with rhenium-186-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate (186-Re-HEDP / 186-Re-etidronate) in patients with advanced, progressive (end-stage) prostate carcinoma and bone pain.</p> <p>Study design RCT – placebo-controlled, double-blind, single-center study</p> <p>Randomisation was performed using a predetermined randomisation list (the pharmacist the only person who knew what therapy was given)</p> <p>Patient data 131 eligible patients randomised Of 111 patients enrolled, 32 patients were excluded due to incomplete dataset 79 were evaluable: 43 in active arm and 36 in placebo arm</p> <p>Flow chart of randomised patients present</p> <p>Time period August 1993 to September 1999</p>	<p>Patient characteristics Patients with proven skeletal metastases from prostate cancer suffering pain and presenting with positive bone scan and positive x-ray – regarded as hormone refractory. Karnofsky performance status \geq 60%. Life expectancy > 3 months.</p> <p>Intervention Group 1 (active arm, 186-Re-HEDP): 40.7 MBq/kg 186-Re-HEDP i.v. Group 2 (placebo): isotone saline</p> <p>Vial containing 2 ml given as bolus injection through a running i.v. saline drip. Administered rhenium activity 1.3 - 3.0 MBq</p> <p>Rescue medication: Additional radiotherapy could be requested at any time during the entire study period.</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain response: positive response day, total response</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Request for additional external radiotherapy Survival</p> <p><u>Pain assessment instrument and outcome scales</u> Electronic palm pilot top computer diary (personal digital assistant) containing questions reflecting the multidimensional character of chronic pain, core determinants were pain intensity, medical index (analgesic intake), and daily activities, VAS 0-100</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient and physician</p> <p>Observation time 12 week study period Pain was assessed twice daily starting 2 weeks before treatment</p> <p>Statistical analyses Pre-treatment differences: Fisher exact test, t-test. Mann-Whitney test, ANOVA, Cox-regression, Kaplan-Meier-curves</p> <p>Additional information Patient characteristics and pretreatment baseline scores similar among groups.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain response</u> Definition: A positive response day: a day on which pain intensity was reduced \geq25% compared with baseline values, while medication index and daily activities were at least constant, or on which pain intensity was reduced <25% and medication index or daily activities improved \geq25%, without worsening of the remaining factor.</p> <p>Positive response: number of positive response days divided by the number of days of follow-up</p> <p>Outcome: Total response in active arm varied from 0 - 96% (mean 27%), in the placebo group total response varied from 0 - 80% (mean 13%) (p<0.05). No significant difference in analgesic intake between the group.</p> <p><u>Request for additional external radiotherapy</u> The number of patients who requested radiotherapy was higher in the placebo group (67%) than in the 186-Re-HEDP group (44%) (RR 1.51, p=0.069).</p> <p><u>Survival</u> The difference in survival was not statistically significant.</p> <p>Conclusions as stated by the authors Compared with placebo, 186-Re-HEDP resulted in a significantly longer pain response in the treatment of bone pain from metastasized prostate cancer.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Yes 6. Yes 7. No <p>Statistical evaluation The study is sufficiently analysed, however no sample size calculations are reported. Increased mortality with rhenium, not significant with Fisher's exact test (performed by the authors), significant with χ^2 test (not performed by the authors).</p> <p>Comments Of the 131 randomized patients, 59 actually received rhenium and 52 placebo. Only 43 were evaluable in the rhenium group compared to 36 in the placebo group</p> <p>Study quality ++</p> <p>Level of evidence 1++</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Radiopharmaka / Radiopharmaceuticals

RCT of medium quality

Study and study design	Study characteristics	Results and conclusions as reported by the authors	Quality of the study as assessed by the review group
<p>Author, year of publication and country Palmedo et al., 2003, Germany</p> <p>Journal J Clin Oncol</p> <p>Title Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with new high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphate</p> <p>Reference (79)</p> <p>Aims To assess the effect of repeated bone targeted therapy with rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphate (Re-188-HEDP) in patients with progressive, hormone-refractory prostate carcinoma and bone pain.</p> <p>Study design RCT – non-blinded, prospective phase II trial</p> <p>Patient data 64 patients randomized into two active treatment groups (single injection versus repeated injections), 32 patients to each arm. 6 patients were excluded from the study because of incomplete follow-up. 30 patients received single injection (group 1) and 28 received repeated injection (group 2). 30 patients in group 1 and 25 patients in group 2 were analysed with respect to pain palliation. Flow chart of randomised patients shown.</p> <p>Time period Jan 1998 – Febr 2000</p>	<p>Patient characteristics Patients with proven skeletal metastases from prostate cancer suffering pain and presenting with positive bone scan and positive x-ray – regarded as hormone refractory. Life expectancy > 3 months.</p> <p>Intervention Group 1, single injection (standard treatment/control group): 40.7 MBq/kg <i>188-Re-HEDP</i> i.v. Group 2, repeated injection (experimental treatment group): 40 MBq/kg <i>Re-188-HEDP</i> i.v. on two occasions, 8 weeks apart Administered as a bolus injection via a running i.v. saline drip.</p> <p>Outcome assessed according to study</p> <p><u>Primary outcomes</u> Pain relief</p> <p><u>Secondary outcomes</u> Hematological toxicity and side effects, Analgesic consumption, Karnofsky performance status, Disease progression, Survival, Biochemical markers</p> <p><u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain: Visual analog scale (VAS) and simple numerical rating (0-10), regional pain index (multicite VAS) and daily pain medication index Toxicity: the National Cancer Institute common toxicity criteria (NCI CTC)</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Patient and physician</p> <p>Observation time Patients were followed-up by assessment of pain palliation and clinical outcome until death</p> <p>Statistical analyses Sample size calculations were performed t-test, Fisher exact test, Kaplan-Meier analyses, log-rank test</p> <p>Additional information Randomization performed 7 weeks after first injection. The week before the injection of Re-188-HEDP was considered as the baseline period</p> <p>Patient baseline characteristics were similar unless for one parameter (Gleason score). Data for response at the time of randomisation was similar between the groups.</p>	<p>Results according to mandate</p> <p><u>Pain relief</u> Definition: Change of the mean baseline VAS in comparison with the mean VAS at 1 month after injection was used. A VAS decrease of >90%, >50%, >33% and >20% was considered as complete, marked, moderate, and slight, respectively, if pain medication was stable or reduced</p> <p>End point: Response rate Outcome: Overall rate of pain relief was 60% in the single injection arm (group 1) and 92% in the repeated injection arm (group 2) (p=0.006)</p> <p>End point: Response duration Outcome: Overall duration of pain relief was 2.55 months (range 1.2 – 9.4) in the single injection arm (group 1) and 5.66 months (range 2.0 – 12.5) for the repeated injection arm (group 2) (p=0.001)</p> <p><u>Analgesic consumption</u> Total pain medication index was reduced from 54 to 43, no significant difference between groups (p=0.05).</p> <p><u>Hematological toxicity and side effects</u> Toxicity: Low toxicity in both groups, moderate toxicity (grade 1 and 2) was seen in some patients</p> <p><u>Other outcomes</u> Disease progression: Median time to disease progression varied significantly between groups: 2.3 months (range 0 – 12.2) versus 7.0 months (range 1.3 – 36.7) (single versus repeated injections) (p=0.0013)</p> <p>Survival: Median overall survival time in the single injection arm (group 1) was 7.0 months (range 1.3 – 36.7) versus 12.7 months (range 4.1 – 32.2) in the repeated injection arm (group 2) (p=0.043)</p> <p>Conclusions as stated by the authors Compared to single injection therapy, repeated bone-targeted therapy with Re-188-HEDP administered to patients with advanced progressive hormone-refractory prostate carcinoma enhanced pain palliation and improved progression-free and overall survival.</p> <p>Larger studies are justified to further evaluate the use of Re-188-HEDP.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. No 4. No 5. Yes 6. Yes 7. No <p>Statistical evaluation The statistical analyses were appropriate</p> <p>Comments This relatively small study provides evidence that repeated bone-targeted therapy is of clear benefit for the successful management of bone pain. The overall and progression-free survival of patients who were treated twice was significantly longer</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Radiofarmaka / Radiopharmaceuticals

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as reported by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Scuito et al., 2001, Italy</p> <p>Journal Breast Cancer Research and Treatment</p> <p>Title Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients</p> <p>Reference (80)</p> <p>Aims To assess the therapeutic efficacy of two bone-seeking radiopharmaceuticals, strontium-89-chloride (89Sr) and 186-rhenium-1,1-hydroxy-ethylidene diphosphate (186Re-HEDP), in breast cancer metastatic to the skeleton</p> <p>Study design RCT – open label (non-blinded)</p> <p>Patient data 50 patients randomised into two active treatment groups (25 patients in both arms)</p> <p>Time period Not reported</p>	<p>Patient characteristics Patients with proven skeletal metastases from breast cancer suffering pain and presenting with positive bone scan. 48 females, 2 men. Age range 22-70 years. Life expectancy > 3 months.</p> <p>Intervention Group 1, radionuclide 89-Sr (89Sr): mean administered activity 148 MBq 89Sr Group 2, radionuclide 186-Re complexed to HEDP (186Re-HEDP): mean administered activity 1406 MBq 186Re-HEDP</p> <p>Both radiopharmaceuticals were injected as a single bolus dose through a running i.v. saline drip</p> <p>Outcome assessed according to study <u>Primary outcomes</u> Pain relief (overall, onset and duration) <u>Secondary outcomes</u> Hematological toxicity and side effects Karnofsky performance status Biochemical markers <u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain: modified Wisconsin pain test, VAS and simple numerical rating (0-4) recording pain severity, pain frequency, analgesic intake and change in sleep pattern Hematological toxicity and side effects: according to WHO guidelines <u>Person reporting outcome</u> Patient and physician, but not clearly stated Observation time Weekly for one month, and then monthly until death or pain relapse. Median weekly pain scores were calculated. Pain palliation was evaluated at two months. Statistical analyses T test, Wilcoxon signed-rank test, Spearman's rho, Kaplan-Meier analyses, χ^2 test, log-rank test Additional information Patients functioned as their own control (intra-group analysis). Group 1 functioned as a control group for Group 2 and vice versa (inter-group analysis).</p>	<p>Results according to mandate <u>Pain relief</u> Definition: Pain score improvement from baseline Outcome: Overall pain relief occurred in 84% for 89Sr and in 92% for 186Re-HEDP (p=0.66) <u>Onset of pain relief</u> Occurred within 1 month (median 21 days) in 89Sr (Group 1) versus within 1 week (median 4 days) in 186Re-HEDP (Group 2) (p<0.0001). <u>Duration of pain relief</u> Ranged from 2 months to 14 months (median 120 days) in 89Sr (Group 1) versus from one month to 12 months (median 60 days) in 186Re-HEDP (Group 2) (p=0.39). <u>Hematological toxicity and side effects</u> A moderate hematological toxicity was apparent in both groups, but with a more rapid recovery of thrombocytes and leucocytes in the rhenium group. <u>Other subjective outcomes</u> Karnofsky performance status: Karnofsky index improved significantly in both groups (p<0.05), no differences between the two groups Conclusions as stated by the authors Both radiopharmaceuticals are effective and safe in bone pain palliation in breast cancer with 186Re-HEDP showing a significantly faster onset of pain relief than 89Sr.</p>	<p>Assessment of study quality and validity* 1. Yes 2. Yes 3. No 4. No 5. Not reported 6. Yes 7. No</p> <p>Statistical evaluation The statistical analyses seem appropriate.</p> <p>Comments Analgesic intake not reported in detail. No relevant effect on progression free survival and level of tumor markers.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

Radiofarmaka / Radiopharmaceuticals

RCT of medium quality

<u>Study and study design</u>	<u>Study characteristics</u>	<u>Results and conclusions as stated by the authors</u>	<u>Quality of the study as assessed by the review group</u>
<p>Author, year of publication and country Smeland et al., 2003, Norway</p> <p>Journal Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys</p> <p>Title Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study</p> <p>Reference (81)</p> <p>Aims To confirm previous favourable results with strontium (89-Sr) therapy in patients with painful bone metastasis (a previous study* has demonstrated a reduction in 3-month progression from 70% to 45%)</p> <p>Study design Double-blind randomized study</p> <p>Patient data Patients admitted to the Norwegian Radium Hospital 95 patients randomized to placebo (group 1: 49 patients) and intervention (group 2: 46 patients) 93 eligible patients (group 1: 49, group 2: 44) 89 patients evaluated at 3 months, 38 at 6 months No consort sheet presented</p> <p>Time period Oct 1997 – Sept 2000</p> <p>*Porter et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:805-813</p>	<p>Patient characteristics Patients with painful skeletal metastases and histologically confirmed cancer, WHO performance status 0-2, bone metastasis proved by bone scan and X-ray. No chemotherapy 3 months and no bisphosphonates one month prior to trial entry. Change in any hormonal treatment not allowed during the trial period.</p> <p>Intervention All patients were to receive external beam radiotherapy (EBRT) to a maximum of two sides, fractionated as 3 Gy/fraction x 10* Group 1 (standard treatment): EBRT to a maximum of 2 sides, saline as <i>placebo</i> (active control group receiving traditional external radiotherapy) Group 2 (intervention arm): Adjuvant 89-Sr 150 MBq (Metastron) applied with EBRT to a maximum of 2 sides.</p> <p>Outcome assessed <u>Primary outcomes</u> Response: The number of patients with physician-assisted subjective progression during the first 3 months after radiotherapy. Pain and analgesic consumption are aspects of both progression and response, for complex definition see article. <u>Secondary outcomes</u> Toxicity, Quality of life, Survival <u>Assessment instrument and outcome scales</u> Pain score: according to WHO (0-4) Quality of life: EORTC QLO C-30, ≥ 10 points clinical significant Toxicity: hematologic toxicity according to WHO</p> <p><u>Person reporting outcome</u> Both patients and physician</p> <p>Observation time Outcomes were assessed at 3 and 6 months.</p> <p>Statistical analyses Sample size was calculated based on previous results. Wilcoxon test, t test, χ^2 test, linear regression, Kaplan-Meier analysis, log-rank test and Cox regression</p> <p>Additional information *A few patients received 8 Gy in one fraction. The trial inclusion was very low, at 3 years after trial initiation the study was closed because of slow recruitment.</p>	<p>Results according to mandate <u>Response</u> Endpoint: Number of patients with progression at 3 months Outcome: No statistical significant difference between the two groups: Progression: 18 (41%) in the intervention group (group 2), 23 (51%) in the control group (group 1). Pain response: 13 (30%) in the intervention group (group 2), 9 (20%) in the control group (group 1).</p> <p><u>Toxicity</u> The maximal hematologic toxicity was mild to moderate (grade 2 or less), but occurred more frequently in the intervention group as compared to control.</p> <p><u>Quality of life</u> No significant differences were observed between the two groups at 3 months.</p> <p><u>Survival</u> No difference in survival was detected.</p> <p>Conclusions as stated by the authors This trial leaves doubt whether strontium (89-Sr) adjuvant to palliative external beam radiotherapy (EBRT) reduced metastatic skeletal pain or delays the time to subjective progression more than EBRT alone.</p>	<p>Assessment of study quality and validity*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Yes 6. Yes 7. No <p>Statistical evaluation Sample size estimations were performed, rigorous statistical analysis of the samples was undertaken. One major limitation is a low inclusion rate, which ended up in an early closure of the study. Therefore also analysis was performed as regression models instead of a true randomised study design.</p> <p>Comments Analgesic intake is not adequately reported. The data in this study sheds light on the effect of this type of treatment where pain is assessed as the primary outcome. However, the limitations of low accrual must be taken into consideration, which has probably also ended up in a very selected group of patients recruited to the trial.</p> <p>Study quality +</p> <p>Level of evidence 1+</p> <p>* Methodological assessment is based on answers to key (checklist) questions which are known to influence the validity of the results and conclusions (internal validity) of a randomised controlled study (Appendix 2B)</p>

5 B Eksklusjonstabell (studier rangert til lav kvalitet)

Appendix 5 B Characteristics of studies rated as low quality and excluded from the documentary basis of the systematic review

Nr	Study	Main treatment group - subgroup	Study design	Description of study and result	Reason for exclusion and comments
1	Harris 2003. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain (46).	Opioid analgesics	RCT	Compare two titration procedures: 4 hourly immediate-release (IR) oral morphine versus intravenous morphine every ten min. A total of 62 patients. Time to adequate pain relief primary outcome. Intravenous morphine resulted in significantly better pain relief than oral morphine (after one hour). Intravenous morphine safe, effective and superior to the traditional method (oral morphine) in providing immediate relief to severe cancer pain.	Randomisation procedure unclear. Open (not-blinded) study. Outcome measures poorly defined. Pain assessment unclear (unclear who did the assessment). Inadequate reporting of results. Statistical evaluation unclear. Power of study unknown. Difficult to draw any firm conclusion. The study is from a developing country with poor infrastructure for palliative care.
2	Moryl 2002. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain (48).	Opioid analgesics – switch the opioid	Case series	Switch from methadone (second or third opioid) to another opioid. A total of 13 patients. The authors suggest that it is difficult to switch back to another opioid.	Prospective, open study. Few patients reduce its validity.
3	Kornick 2001. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl (47).	Opioid analgesics – switch the route	Case series	Switch from intravenous to transdermal fentanyl over 24 hours. A total of 15 patients. Pain and sedation was stable, and the manoeuvre was considered satisfactory.	Prospective, open study. Few patients reduce its validity.
4	Dougherty 2003. Rapid increase of morphine and benzodiazepine usage in the last three days of life in children with cancer is related to neuropathic pain (49).	Opioid analgesics - children	Case series	The use of morphine and benzoediazepines during the last three days in children with terminal cancer. A total of 18 patients. The 6 children with neuropathic pain required higher doses, and the authors now convert these from morphine to methadone at an earlier stage.	Retrospective study. Few patients reduce its validity. Drug consumption is used as a proxy for pain status.
5	Noyes 2001. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care (50).	Opioid analgesics – children – switch the opioid / route	Case series	Switch from oral morphine to transdermal fentanyl in children (age 4-18) due to unsatisfactory compliance. A total of 13 patients. Patients were followed for up to 112 days. The fentanyl patch was satisfactory in 11 of the patients. Parent's satisfaction was high.	Prospective, open study. Few patients reduce its validity.
6	Mercadante S 2002. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis	Non-opioid analgesics - NSAIDs	RCT	Compare combined therapy of ketorolac (NSAID) and morphine with morphine monotherapy. A total of 47 patients. Pain intensity primary outcome. Patients receiving combination therapy showed better analgesia the third week. The use of ketorolac reduced the need for morphine dose escalation considerably and	Randomisation unclear. Open (not-blinded) study. Patients not treated equally in the two groups aside experimental therapy (use of laxatives in group 1, misoprostol in group 2). Primary outcome measure not precisely defined. Sample size calculation not performed. Although patients were followed until death, survival was not analyzed.

	(52).			morphine-related constipation, but for the price of increased gastric discomfort.	
7	Mercadante 2002. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study (56).	Adjuvant analgesics - antidepressants (amitriptyline)	RCT (cross-over design)	<p>Compare the use of amitriptyline with placebo in patients already taking morphine for neuropathic pain. A total of 16 patients. Pain intensity, pain relief and opioid consumption primary outcomes.</p> <p>No significant benefits in pain intensity and pain relief were found with amitriptyline compared to placebo at any stage except for worst pain where a significant difference was evidenced. No differences in opioid consumption during the study period. The effect was associated with significant increase in adverse side effects.</p>	<p>Unclear whether the randomisation process was concealed. Unclear whether study personnel who are measuring outcomes were blind to treatment. Aside experimental therapy unclear whether patients were treated equally in the two groups. Small study (only 16 patients). Short observation time (two weeks). No “wash out” time before crossing over to the other therapy. No long time effect of the treatment evaluated. No sample-size calculations reported. The reporting p-values somewhat curious.</p> <p>Amitriptyline was shown to have effect on <i>worst pain</i>, however, patients with severe pain (VAS > 7) were not included in the study.</p>
8	Mercadante 2001. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study (55).	Adjuvant analgesics - other adjuvant analgesics (psychostimulants: caffeine)	RCT (cross-over design)	<p>Compare the use of caffeine with placebo in patients on morphine therapy. A total of 12 patients. Pain and adverse effects primary outcomes.</p> <p>No difference in pain intensity and adverse effects after caffeine infusion compared to placebo.</p>	<p>Unclear whether the randomisation process was concealed. Unclear whether patients, their health workers and study personnel were blind to treatment. Limited information of possible confounders. Small study (12 patients).</p> <p>Difficult to interpret into clinical practice.</p>
9	Tebutt 2002. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer (61)	Cytotoxic drugs (chemotherapy)	RCT	<p>Compare protracted venous infusion of 5-FU alone or plus mitomycin-C. A total of 239 patients. Pain secondary outcome.</p> <p>No difference in pain control between the groups. Adding mitomycin-C to 5-FU does not improve pain control.</p>	<p>Unclear whether patients, their health workers and study personnel were blind to treatment. Analgesic use not reported.</p> <p>Patients with advanced disease probably use analgesics.</p>
10	Shinchi 2002. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer (60).	Cytotoxic drugs (chemotherapy)	RCT	<p>Compare the combined use of 5-FU and external-beam radiotherapy (chemoradiation) with best supportive care for pain and other symptoms (no chemoradiation). A total of 31 patients. Pain relief secondary outcome (not really an endpoint in study design, but is reported as a variable of “Quality of survival”, however, only for the experimental group).</p> <p>In the chemoradiation (experimental) group pain relief was observed in 8 of 10 patients (80%) who had experienced pain at the start of treatment, and pain relief lasted for a median of 5.2 months (range:1.5-10.8</p>	<p>Study of low internal validity (unclear randomisation procedure, unclear blinding, limited information of possible confounders). Few patients. Pain relief is not reported systematically (only reported for the experimental group)</p>

				months). No reporting of pain relief in the “best supportive care” group.	
11	Vansteenkiste 2003. Influence of cisplatin-use, age, performance status and duration of chemotherapy on symptom control in advanced non-small cell lung cancer: detailed symptom analysis of a randomised study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine (62)	Cytotoxic drugs (chemotherapy)	RCT	Compare treatment of single agent gemcitabine with cisplatin-vindesine .A total of 169 patients. Pain is one of nine variables of clinical benefit as the primary outcome. Pain reported both alone and as a measurement together with other symptoms (symptom control). Pain improved in 44% of evaluable patients on GEM and in 37% on PV. In a paper published in 2001 clinical response, objective response, survival and toxicity for this study was reported.	Unclear whether patients, their health workers and study personnel were blind to treatment. Pain one of many variables in the term clinical benefit. Analgesic consumption not reported.
12	Jagdev 2001. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease (68).	Bisphosphonates	RCT	Compare two schedules of oral clodronate with intravenous pamidronate (three groups). A total of 51 patients. Pain relief primary outcome. Significant improvement in pain scores in the pamidronate arm compared with the two clodronate arms.	Unclear whether the randomisation process was concealed. Patients, their health workers and study personnel not blinded to treatment. Unequal distribution of tumours in the groups. Small study. No sample size or power calculations are reported. Weak reporting. No standard deviation reported. No data on analgesic consumption. Study duration unclear. 13 patients in the clodronate groups were crossed over to the pamidronate group after an average 131 days (group1) and 86 days (group2) because of worsening pain while on clodronate. No separate data shown for the patients after cross-over.
13	Menssen 2002. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma (69).	Bisphosphonates	RCT	Compare ibandronate versus placebo. A total of 214 patients. Pain is one of total 14 secondary outcomes. No significant difference in pain relief between the groups.	Unclear whether the randomisation process was concealed. Unclear whether study personnel who are measuring outcomes were blind to treatment. Weak reporting of results. No data on analgesic consumption.
14	Rosen 2001. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial (70).	Bisphosphonates	RCT	Compare zoledronic acid in two different doses with pamidronate (three groups). A total of 1648 patients. Pain and analgesic use secondary outcomes. No significant difference in pain relief between the two groups.	Unclear whether study personnel who are measuring outcomes were blind to treatment. Qualitative reporting: no data on pain and analgesic score.
15	Rosen 2003. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in	Bisphosphonates	RCT	Compare zoledronic acid in two different doses with placebo (three groups). A total of 773 patients randomised, 196 completed after protocol amendment at	Unclear whether study personnel who are measuring outcomes were blind to treatment. Qualitative reporting: no data on pain and analgesic score.

	patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial- the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group (71)			9 months. Pain score and analgetic score two of ten secondary outcomes. No statistically differences between zoledronic acid and placebo with respect to pain.	
16	Salazar 2001. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA) (77).	External beam irradiation	RCT	Compare a protracted fractionated half-body irradiation (HBI) schedule (five fractions in five days. group 1) with two fractionated HBI schedules of shorter duration: hyperfractionation within 1 day (group 2) versus accelerated hyperfractionation for 2 days (group 3). A total of 156 patients. Complete pain relief was achieved in 63%, 32% and 43% in group 1 (standard treatment/control group), group 2 and group 3 (intervention groups), respectively. Group 1 and 3 appear to be equal effective in terms of response, survival and toxicity.	Unclear whether the randomisation process was concealed. Unclear whether patients, their health workers and study personnel were blind to treatment. No definition of primary outcomes, several outcomes were used in the analysis and consequently problems with multiple test arises.
17	Wang RF 2003. A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer (82).	Radio-pharmaceuticals	RCT	Compare the therapeutic efficacy and toxicity of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (Sm-153-EDTMP) with pamidronate disodium. A total of 18 patients. Pain relief more effective in the samarium-group. The therapeutic efficacy of samarium was higher than that of pamidronate, but its incidence of blood toxicity was higher.	Open (not-blinded) study. Few patients. No statistical methods were used. Too low pamidronate dosage and only one dose

Vedlegg 6 Gradering av evidens (34)¹

Del A: Fastsettelse av studietype, rangering i studiehierarki	
Rang	Studiedesign
1	Metaanalyse eller systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte studier (RCTs), RCT
2	Metaanalyse eller systematisk oversikt av kohort- eller kasus-kontroll studier, kohortstudie, kasus-kontroll studie
3	Ikke kontrollerte studier (med et element av sammenligning tilstede); registerstudie, pasientserie, tverrsnittstudie
4	Deskriptive studier, ikke-systematiske oversikter, ekspertuttalelser, kasuistikker
Del B: Rangering av studiens kvalitet og validitet – basert på total vurdering etter sjekkliste for aktuell studiedesign, statistisk vurdering ² og vurdering av utfallsrapportering ³	
Rang	Kriterier
++	Høy kvalitet/validitet. Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Selv om noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være <i>veldig lite</i> sannsynlig at studiens eller oversiktens beviskraft påvirkes.
+	Middels kvalitet/validitet. Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der studien/oversikten ikke er adekvat beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er <i>lite</i> sannsynlig at studiens eller oversiktens beviskraft påvirkes.
-	Lav kvalitet/validitet. Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt og/eller der studien/oversikten er mangelfull beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er <i>høyst</i> sannsynlighet at studiens eller oversiktens beviskraft påvirkes.
Del C: Gradering i evidensnivå (level of evidence)	
Evidensnivå	Studietyper og studiekvalitet
1++	Meget god metaanalyse, systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCTs), eller meget god RCT som har meget liten risiko for bias eller tilfeldige feil
1+	Vel gjennomført metaanalyse, systematisk oversikt av RCTs, eller RCT med liten risiko for bias eller tilfeldige feil
1-	Metaanalyse, systematisk oversikt av RCTs, eller RCT med stor risiko for bias eller tilfeldige feil
2++	Meget god systematisk oversikt av kohort- eller kasus-kontroll-studier, eller meget god kohort- eller kasus-kontroll-studie med meget liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2+	Vel gjennomført kohort- eller kasus-kontroll-studie med liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2-	Kohort- eller kasus-kontroll-studie med høy risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en signifikant risiko for at sammenhengen ikke er kausal
3++	Godt gjennomført registerstudie, pasientserie eller tverrsnittstudie med liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet
3+	Vel gjennomført registerstudie, pasientserie eller tverrsnittstudie med moderat risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet
3-	Dårlig gjennomført registerstudie, pasientserie eller tverrsnittstudie med høy risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet
4	Ekspertuttalelse, deskriptiv studie, kasuistikk
Del D: Gradering av evidensstyrke (strength og evidence) ^{4,5}	
Evidensstyrke	Studietype og evidensnivå
A	Minst en meta-analyse, systematisk oversikt eller RCT på nivå 1++, eller en systematisk oversikt av RCTs eller studier som i hovedsak er på nivå 1+ der resultatene viser konsistente resultater
B	Studier på nivå 2++ som viser konsistente resultater, eller ekstrapolerte resultater/delresultater fra studier på nivå 1++ eller 1+
C	Studier på nivå 2+ som viser konsistente resultater, eller ekstrapolerte resultater/delresultater fra studier på nivå 2++
D	Studier på nivå 3 eller 4, eller ekstrapolerte resultater/delresultater fra studier på nivå 2+

¹Modifisert etter mal fra Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (161)

²Vurdering av statistiske analysemetoder og eventuelle statistiske styrkebetragtninger (teststyrke/power)

³Om utfallsmål er systematisk rapportert i hele pasientgruppen

⁴Bare studier som rangeres til høy (++) og middels (+) kvalitetsklasse inngår som dokumentasjonsgrunnlag

⁵Ved heterogene resultat mellom studier (ikke konsistente resultater) reduseres evidensstyrken