

# Bisfosfonaternes smertelindrende effekt hos kræftpatienter med knoglemetastaser

Statusartikel udarbejdet på baggrund af Cochrane-analysen

»Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastasis«

Bent Ejlersen & Bent Kristensen

Bisfosfonater (BF) er nu standardbehandling af malignitetsassocieret hyperkalkæmi. Hos patienter med myelomatosis og ossøst metastaserende mammacancer reducerer BF knoglemorbiditeten og giver en meningsfyldt palliativ effekt [1, 2]. Nyere randomiserede forsøg (RF) tyder endvidere på, at en lignende effekt kan opnås hos patienter med andre cancer typer.

BF er kemisk beslægtede med pyrophosphat, som er en naturligt forekommende komponent i kalcifikationsprocessen. Den basale fosfor-ilt-fosfor-struktur i pyrophosphat spaltes af basiske fosfater og er i BF erstattet af en fosforkulstof-fosfor-struktur, der ikke er biologisk nedbrydelig. Via ændringer i sidekæderne til C-atomet er der syntetiseret en række af BF med forskellige kemiske og farmakologiske egenskaber.

Der er beskrevet flere virkningsmekanismer. Pga. stofferens høje affinitet for både hydroksyapatit og calciumphosphat i knoglevævet giver BF en beskyttelse mod knogletab, og samtidigt hæmmer frit BF modningen af osteoklaster. I in vitro-forsøg har man vist, at BF også har en anti-tumorstyring (hæmmer adhæsion, invasion, angiogenese, proliferation og stimulerer apoptose). Den kliniske relevans heraf er dog uklar.

## Formålet med Cochrane-analysen

Den aktuelle Cochrane-analyse har til formål at afgøre, om BF har en smertelindrende virkning hos kræftpatienter med knoglemetastaser [3].

## Cochrane-analysens design og resultater

Cochrane-metaanalysen er baseret på en litteratursøgning i MEDLINE (1966-1999), Embase (1980-1999), CancerLit (1966-1999), Cochrane Library (2000) og Oxford Pain Database (1950-1994). Den anvendte søgestrategi er anbefalet af Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group og blev suppleret med følgende søgeord: *diphosphonate, bis-phosphonate, multiple myeloma, bone neoplasms* samt generiske navne og handelsnavne for BF. Studier med randomisering til BF versus placebo eller kontrol og studier med randomisering til forskellige doser eller typer af BF blev inkluderet, hvis smerte eller forbrug af analgetika indgik som effektmål. Studier, hvor

man alene rapporterede om en lægebaseret smerteevaluering, blev ekskluderet.

I alt blev 85 abstrakter og artikler fundet fra 51 RF, 21 studier blev ekskluderet, og analysen er baseret på de resterende 30, heraf tre studier med etidronat (oralt i to og intravenøst efterfulgt af oralt i et), 15 studier med clodronat (oralt i ni, intravenøst i tre og kombinationer af oralt og intravenøst i tre) og 12 studier med pamidronat (oralt i tre og intravenøst i ni). Kun fem af de inkluderede studier havde smerte som det primære effektmål, mens de resterende havde knoglerelaterede hændelser [7], radiologisk, ossøs progression [2] og ekskretion af calcium i urinen [1] som primære effektmål.

I Cochrane-analysen konkluderede man, at BF kan overvejes som et tillæg til analgetika og strålebehandling, når effekten af disse ikke er tilstrækkelig. I analysen estimerer man, at for hver seks patienter med knoglemetastaser, der behandles med BF, vil en få smertelindring i et eller andet omfang. Effekten er formentlig sent indsættende og først maksimal efter fire uger. Bivirkninger førte til seponering hos en ud af hver 11 patienter, der blev behandlet. Analysen gav ikke holdpunkter for, at BF kan erstatte anden smertebehandling, eller at BF bør være førstevalg ved behandling af knoglesmerter hos kræftpatienter. Analysen tillod heller ikke en vurdering af eventuelle forskelle i den smertelindrende effekt som følge af valg af BF, administrationsmåden eller lokaliseringen af patientens primære tumor.

## Cochrane-analysens styrke og svagheder

Den konsekvente anvendelse af metaanalysens metodologiske principper er en ubetinget styrke i den nævnte Cochrane-analyse. Alligevel bliver konklusionen meget svag, hvilket især skyldes, at smertelindring kun var hovedeffektmålet i fem af de 30 medtagne studier. I de resterende 25 studier var smertelindring et sekundært effektmål, og i disse studier var det ikke alle patienter, der havde knoglesmerter.

Litteratursøgningen er en hjørnesten i en metaanalyse, og i den nævnte Cochrane-analyse er der flere uregelmæssigheder. Forfatterne fandt 51 RF ud fra 85 publikationer. Blandt de 51 RF fandt vi tre, hvor det klart fremgik af metodeafsnittet, at undersøgelsen ikke medtog patienterne med knoglemetastaser, og ud over de 51 RF fandt vi yderligere seks stu-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

**Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases**

Wong R, Wiffen PJ

Date of most recent update: 9 November 2001.

Date of most recent substantive update: 10 February 2002.

This review should be cited as: Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

**ABSTRACT**

**Background:** Bisphosphonates form part of standard therapy for hypercalcaemia and the prevention of skeletal events in some cancers. However, the role of bisphosphonates in pain relief for bony metastases remains uncertain.

**Objectives:** To determine the effectiveness of bisphosphonates for the relief of pain from bone metastases.

**Search Strategy:** MEDLINE (1966-1999), EMBASE (1980-1999), CancerLit (1966-1999), the Cochrane library (Issue 1, 2000) and the Oxford Pain Database were searched using the strategy devised by the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group with additional terms "diphosphonate", "bisphosphonate", "multiple myeloma" and "bone neoplasms". (Last search: January 2000).

**Selection Criteria:** Randomized trials of bisphosphonates compared with open, blinded, or different doses/ types of cisphosphonates in cancer patients were included where pain and/or analgesic consumption were outcome measures. Studies where pain was reported only by observers were excluded.

**Data collection and analysis:** Article eligibility, quality assessment and data extraction were undertaken by both reviewers. The proportions of patients

with pain relief at 4, 8 and 12 weeks were assessed. The proportion of patients with analgesic reduction, the mean pain score, mean analgesic consumption, adverse drug reactions, and quality of life data were compared as secondary outcomes.

**Main Results:** Thirty randomized controlled studies (21 blinded, four open and five active control) with a total of 3682 subjects were included. For each outcome, there were few studies with available data. For the proportion of patients with pain relief (eight studies) pooled data showed benefits for the treatment group, with an NNT at 4 weeks of 11 (95% CI 6-36) and at 12 weeks of 7 (95% CI 5-12). In terms of adverse drug reactions, the NNH was 16 (95% CI 12-27) for discontinuation of therapy. Nausea and vomiting were reported in 24 studies with a non-significant trend for greater risk in the treatment group. One study showed a small improvement in quality of life for the treatment group at 4 weeks. The smaller number of studies in each subgroup with relevant data limited our ability to explore the most effective bisphosphonates and their relative effectiveness for different primary neoplasms.

**Reviewers' conclusions:** 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.

**This review should be cited as:** Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

dier, som opfyldte inklusionskriterierne. Kun et RF med 13 patienter manglede i Cochrane-analysen [4], og fraværet af denne kan næppe forventes at påvirke det samlede resultat. Enogtredive af de 51 RF indeholder en opgørelse af patienternes selvrapporterede smerter, og Cochrane-analysens forfattere har i en af disse kun registreret den lægebaserede smerteevaluering, hvilket fejlagtigt har ført til udelukkelse fra analysen [5]. I dette danske forsøg blev 100 patienter med brystkræft randomiseret til 1.600 mg clodronat dagligt i to år eller kontrol. Kun patienter med knoglemetastaser, som samtidig var i gang med den første type af medicinsk kræftbehandling deltog i forsøget. Ud over en reduktion i såvel den lægebaserede som patienternes selvrapporterede smertevurdering havde gruppen, der var randomiseret til clodronatbehandling, også en temporær reduktion i en række knoglerelaterede hændelser og en forbedret livskvalitet. Litteratursøgningen er begrænset til perioden før 2000. Dette fører til udelukkelse af store placebokontrollerede studier, hvor man sammenligner nyere og mere potente BF med ældre BF [6, 7].

En metaanalyse bør ideelt baseres på individuelle patientdata, men Cochrane-analysens forfattere har valgt at basere den nævnte analyse på de publicerede resultater. Beregning af antallet, der skal behandles, for at en patient får gavn af behandlingen, bruges ofte i metaanalyser til at illustrere effekten. I den nævnte analyse bør denne beregning dog tages med stort forbehold på grund af de store variationer imellem de enkelte RF, hvad angår grundsygdom, behandling og evaluering af effekten [8].

**Kliniske perspektiver**

Hos patienter med knoglemetastaser kan det være vanskeligt at opnå en effektiv smertelindring. Cochrane-analysen giver holdepunkter for, at BF kan være et værdifuldt tillæg til anticancerbehandling, analgetika og strålebehandling. Det er uafklaret, om behandlingen bør gives intravenøst eller oralt. For intravenøs behandling taler den meget ringe absorption fra gastrointestinkanalen, kvalme eller appetitløshed, bivirkninger af oral behandling og anden samtidig intravenøs behandling. Zolendronat er et nyt højpotent BF, der i store randomiserede forsøg har vist sig at være mere effektivt end pamidronat i behandlingen af hypercalcaemia og ved forebyggelsen af knoglerelaterede hændelser hos patienter med knoglemetastaser [6, 7, 9].

Hvis oral behandling foretrækkes, er clodronat fortsat det bedst dokumenterede BF.

Reprints: Bent Ejlersen, Onkologisk Klinik 5012, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø. E-mail: ejlersen@rh.dk

Antaget den 21. februar 2003.

H:S Rigshospitalet, Onkologisk Klinik, Finsencentret, og Hillerød Sygehus, Klinisk Fysiologisk Afdeling, Billeddiagnostisk Enhed.

**Litteratur**

1. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? *J Clin Oncol* 1998;16:1218-25.
2. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
3. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- metastases (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
4. Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Rec Res Cancer Res* 1989;116:67-72.
  5. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999;246:67-74.
  6. Berenson JR, Rosen LS, Howell A et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
  7. Rosen LS, Gordon D, Antonio BS 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 J* 2001;7:377-87.
  8. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
  9. Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.

# Assisteret hjemmebehandling af eksacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom

## Fremskyndet udskrivelse til fortsat behandling, monitorering og pleje i eget hjem varetaget af lungesygeplejerske

Thomas Jørgen Ringbæk, Nanna Eriksen & Jørgen Vestbo

### Resumé

Kronisk obstruktiv lungesygdom er den hyppigste årsag til indlæggelse på medicinsk afdeling og forventes at stige yderligere de næste 20 år. Fremskyndet udskrivelse med fortsat pleje, monitorering og behandling i patientens eget hjem varetaget af en lungesygeplejerske kunne tænkes at reducere disse patienters tid på hospitalet og den økonomiske byrde for sundhedsvæsenet.

Litteraturen på dette område gennemgås for at belyse typer af assisteret hjemmebehandling (AH), selektion af patienter, gennemførlighed, effekt, bivirkning og omkostningseffektivitet. Størst viden findes om AH, der er iværksat umiddelbart efter evaluering på skadestuen eller en akut modtageafdeling. Litteraturen fra udlandet viser, at i 25-30% af tilfældene er der tale om ukompliceret eksacerbation, hvor assisteret hjemmebehandling er et sikkert, velaccepteret og ressourceneutralt alternativ til sygehusindlæggelse. AH anbefales afprøvet i Danmark.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er karakteriseret ved progredierende luftvejsobstruktion, kompromitteret fysisk formåen og faldende helbredstilstand [1]. KOL er den hyppigste årsag til indlæggelse på medicinsk afdeling [2], og på Hvidovre Hospital beslaglægges patienter med KOL knap 10% af sengene på de medicinske afdelinger. Presset på de medicinske afdelinger og modtageafdelinger er stigende som resultat af kortere liggetider og nedlæggelse af medicinske senge. På trods af dette er antallet af sengedage for kvinder med eksacerbation i KOL mere end fordoblet inden for de seneste 30 år [3]. Fremskyndt udskrivelse med fortsat pleje, monitorering og behandling i patientens eget hjem varetaget

af en lungesygeplejerske kunne tænkes at reducere disse patienters tid på hospitalet og den økonomiske byrde for sundhedsvæsenet, ligesom en sådan behandling måske kunne modvirke det ganske væsentlige fald i livskvalitet, som en eksacerbation medfører for patienten [4].

I denne oversigtsartikel gennemgås litteraturen på dette område for at belyse typer af »hjemmehospitalsordninger«, selektion af patienter, gennemførlighed, effekt, bivirkning og omkostningseffektivitet. MEDLINE er benyttet med søgetermene hjemmebehandling/*home care/assisted home care/hospital at home/assisted discharge from hospital*.

### Definition og klassifikation af KOL-eksacerbation

Til trods for KOL-eksacerbationernes betragtelige byrde for såvel patienterne som for sundhedsvæsenet er definition og bestemmelse af sværhedsgraden upræcis, og risikofaktorer og patofysiologi er dårligt belyst. En KOL-eksacerbation kan beskrives som »en vedvarende forværring af KOL-patientens tilstand, fra stabil fase og ud over de normale dag til dag-variationer, som er akut indsættende og nødvendiggør ændring i den vanlige medicinering« [5]. I dagligt klinisk arbejde betragtes en eksacerbation som en episodisk forværring af et eller flere af følgende symptomer eller fund: dyspnoea, hoste, øget mængde ekspektorat, sejt purulent ekspektorat, tachycardia, tachypnoea, cyanosis, anvendelse af accessoriske respirationsmuskler, påvirkede arterielle gaster, fald i lungefunktion, ekg-forandringer, bevidsthedssløring og svækkelse af den funktionelle tilstand. Den hyppigste årsag er infektioner i luftvejene, ofte virale [6], men også andre ekspositioner, f.eks.