

**Author(s):** Marika Saar

**Question:** Farmakoloogilisi meetodeid compared to mittefarmakoloogilisi meetodeid vs. mõlemaid koos for kahheksia raviks

**Setting:** Palliatiivset ravi vajavad täiskasvanud, ambulatoorset ja statsionaarset ravi saavad patsiendid, erinevad haigusseisundid

**Bibliography:**

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			

**KREATIIN vs platseebo (vähipatsiendid anoreksia/kaalukaotusega): kaalu tõus või püsimine (Jatoi 2017)**

1 <sup>1</sup>	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	Vähipatsiendid, eneseraporteeritud kaalukaotus vähemalt 5 naela (2.3 kg) eelneva 2 kuu jooksul ja/või meediku hinnangul päevane kaloraal <20 kalorit/(kehakaalu) kg/päevas. Kreatiini rühmas n=134 vs platseeborühmas n=129. Kreatiini esimesel päeval 20g, edasi 2g päevas 5 päeva jooksul. Sekkumise kestuse mediaan oli kreatiini rühmas 54,5 ja platseeborühmas 64 päeva. Mõõtmised tehti valideeritud mõõdikutega: North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) appetite questionnaire; Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment (FAACT) instrument (version 4). Uuritavad pidasid ka toitumispäevikut. Elukvaliteedi ja selle komponentide hindamiseks erinevad linear analog self-assessment (LASA) scale'id. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid vähemalt 10% kaalutõusu ühe kuu jooksul, seda hinnati igakuiselt. Teisesed tulemusnäitajad olid: patsientide osakaal, kel kaal püsis (1. kuul erinevus algsest kaalust alla 5%), lisaks ka elukvaliteet, kõrvaltoimed jm. TULEMUSED: Esimesel uuringu kuul kaalutõus vähemalt 10% kreatiini rühmas 2 patsiendil (pt-l) vs platseeborühmas 1 pt-l (p=1.00). Kogu uuringu aja jooksul saavutati aga platseeborühmas statistiliselt oluliselt parem tulemus kui kreatiini rühmas - kaalutõus vastavalt 14 pt (11%) vs 5 pt (4%) (p=0.03). Kehakaalu püsimise osas ühe kuu pärast uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei täheldatud - kaal püsis kreatiini rühmas 95 pt-l (71%) vs platseeborühmas 88 pt-l (68%) (p=0.64). Ülejäänud tulemusnäitajate, sh elukvaliteedi osas (mille kohta uurijad tulemusi ei esitanud) ning kõrvaltoimete [3. ja 4. (raskus)astme hematoloogilised jm kõrvaltoimed] osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud.	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Vitamiinide, mineraalide jt toidulisandite kasutamine (vähipatsiendid): kaalutõus (de Luis 2013)**

1 <sup>2</sup>	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>c,d</sup>	serious	serious <sup>d</sup>	none	37 vähipatsienti jagati 2 gruppi, mõlemad said toidulisandeid (valk, kaseiin, L-arginiin, omega-3 rasvhapped), I grupp sai 2 purki, II grupp 3 purki päevas. 12 nädala pärast hinnati BMI, FFM (fat free mass). II grupil oli kliinilise tõus BMI (69,4 ± 9,4-74,6 P < 0,05) ja FFM (50,4 ± 11-53,0; P < 0,05). Kõrvaltoimeid (GI, iiveldus) ei esinenud. 2	⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	------------------------	---------	----------------------	------	--	------------------	--

**Testosteroon vs platseebo vähipatsientidel (Wright 2018)**

1 <sup>3</sup>	randomised trials	serious <sup>e</sup>	serious <sup>f</sup>	not serious	serious <sup>g</sup>	none	21 III-IV st vähiga pt randomiseeriti 2 gruppi: 9 sai 100mg testosteroonentaati ja 12 sai platseebot 7 nädalat. Esmane tulemusnäitaja: LBM (lean body mass), teised: QOL(FACT-G küsimustik), füüsilise võimekuse test, lihastugevuse test, igapäevased tegevused, toitumine, OS. Hinnati enne ja pärast sekkumist. Testosterooni grupis suurenes LMB 3.2% (95% [CI], 0-7%, samas neil, kes said platseebot vähenes 3.3% (95% CI, -7% to 1%, P = 0.015). Teiste tulemusnäitajate hindamine ja esitamine väga heterogeenne. Füüsiline aktiivsus ja QOL veidi parem testosterooni grupis, OS ei erinenud. Olulisi kõrvaltoimeid ei esinenud.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
----------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---	------------------	----------

**Anamoreliin vs platseebo vähipatsientidel (Garcia 2013)**

2 <sup>4,5</sup>	randomised trials	serious <sup>e,h</sup>	serious <sup>i</sup>	not serious	not serious	none	2 RCT puulitud andmed. Kaugelearenenud või ravimatu vähiga pt, kes on kaalu kaotanud enam kui 5% . Pt jaotati kaalukaotuse järgi 2 gruppi (5-15%, >15%) ja randomiseeriti kas anamoreliini 50 mg või platseebo gruppi 1x päevas 12 nädalat. Kokku 44 sai anamoreliini ja 38 platseebot. 74 analüüsiti. 12 nädalaga suurenes LBM 38 pt anamoreliini grupis 1,89 kg (95% CI 0.84 - 2.95)võrreldes kalu vähenemisega -0.20 kg (-1.23 - 0.83) 36 patsiendil platseebogrupis (erinevus 2.09 kg [0.94-3.25]; p=0.0006). 42 (95%) 44-st anamoreliini grupis ja 33 (87%) 38-st platseebo grupis raporteerisid kõrvaltoimeid. Sagedasemad 3-4 astme kõrvaltoimed (raviga seotud või mitte) anamoreliini grupis olid väsimus, asteenia, AF, düspnoe; platseebo gupis pneumoonia, aneemia, trombotsütopeenia, kõhuvalu, ärevus, düspnoe.	⊕⊕○○ LOW	
------------------	-------------------	------------------------	----------------------	-------------	-------------	------	---	-------------	--

**Anamoreliin vs platseebo vähipatsientidel (Temel 2016)**

1 <sup>6</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>j</sup>	not serious	not serious	none	2 paralleelselt läbiviidud uuringut ROMANA 1 ja ROMANA 2 (93 haiglas, 19 riigis). Vähipt (III-IV st kopsuvähk), kaasuvana kahheksia ( ≥5% kaalukadu 6 kuuga või KMI <20 kg/m <sup>2</sup> ). Randomiseeriti 2:1 anamoreliin 100 mg 1xpäevas või platseebo. Tulemusnäitajad: LBM ja käepigistustugevuse muutus 12 nädala jooksul. 484 pt kaasati ROMANA 1 (323 sai anamoreliini, 161 platseebot) ja 495 pt ROMANA 2 (330 sai anamoreliini, 165 platseebot). Tulemused: LBM suurenes anamoreliini mõlemas grupis ROMANA 1 (keskm töus 0.99 kg [95% CI 0.61 to 1.36] vs -0.47 kg [-1.00 to 0.21], p<0.0001) ja ROMANA 2 (0.65 kg [0.38 to 0.91] vs -0.98 kg [-1.49 to -0.41], p<0.0001). Käepigistuse tugevuses muutust ei olnud. Kõrvaltoimete (3-4 astme) esnemises polnud gruppides vahet; kõige sagedasem 3-4 astme kõrvaltoime oli hüperglükeemia (1%).	⊕⊕⊕○ MODERATE	
----------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	---	------------------	--

**Omega-3 rasvhapped (EPA) vs platseebo vähihaigete kahheksia raviks (Dewey 2007)**

5 7,8,9,10,11	randomised trials	serious <sup>k</sup>	serious <sup>k</sup>	not serious	serious <sup>l</sup>	none	Cochrane ülevaade: kaasati 5 uuringut, 587 patsienti. 3 uuringut võrdlesid EPA vs platsebo Bruera 2003; Gogos 1998 and Zuidgeest 2000). 2 uuringut (Fearon 2003; Jatoi 2004) võrdlesid EPA vs aktiivne kontroll. Tulemused: EPA versus platsebo Kolmes uuringus kokku 150 vähipt (erinevad paikmed, erinev kaalukaotus). Ainult üks ühine tulemusnäitaja - nutritional status, mida sai nende vahel võrrelda. Seetõttu ei saa järeldada, et EPA oleks tõhusam, kui platsebo. Tulemused: EPA vs aktiivne kontroll: Fearon (2003) suutis ainsana näidata EPA paremust võrdlusgrupi ees, kuid seda vaid ühes grupis. Samas oli muid puudujääke (pt halb ravijärgimus jm). 1 grupp (E) sai valgu ja energiarikast toidulisandit, mis oli rikastatud EPA-ga-ja teine grupp (C) toidulisandit (isonitrogenous control supplement). 8 nädala möödudes mõõdeti uuesti (kaal ja LBM). Kuna mõlemas grupis esines probleeme ravijärgimusega, tehti korrelatsioonianalüüs. E grupis ilmnas korrelatsioon toidulisandi tarbimise ja kaalutõusu vahel (r = 0.50, p<0.001), samuti LBM tõus (r = 0.33, p = 0.036). C grupis seda korrelatsiooni polnud. Seos toidulisandi tarbimise ja LBM muutuse vahel oli oluliselt erinev E ja C grupi vahel (p = 0.043). Kaalutõusu seos paranenud elukvaliteediga ilmnas ainult grupis E (p<0.01) p.	⊕○○○ VERY LOW	
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	------------------	--

#### NSAID vs platsebo kahheksiaga vähipatsientidel (Lai 2008)

1 <sup>12</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>m</sup>	serious <sup>n</sup>	very serious <sup>9</sup>	none	11 vähipt, 1 grupp (4) sai tseleksiibi 200mgx2, teine (7) platseebot. 21 päeva. Tseleksiibi grupis kehakaalu (mean change, +1.0 kg) ja BMI tõus (mean change, +0.31 kg/m <sup>2</sup> ). Platsebo grupis kaalukadu (mean change, -1.3 kg) ja BMI langus (mean change, -0.56 kg/m <sup>2</sup> ). BMI muudatused statistiliselt olulised (p < 0.05). QOL (FACT küsimustik) tõus tseleksiibi grupis vs platsebo grupp oli statistiliselt oluline (p<0.05). Muude näitajate osas erinevust polnud (kehakoostis, põletikunäitajad jne). Kõrvaltoimeid ei raporteeritud.	⊕○○○ VERY LOW	
-----------------	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------	---	------------------	--

#### Megestrol vs platsebo kahheksia raviks: isu paranemine (Ruiz Garcia 2013)

5	randomised trials	serious <sup>o</sup>	serious <sup>p</sup>	serious <sup>i</sup>	serious <sup>q</sup>	none	Cochrane ülevaade: 5 uuringut kaasatud. Kokku 699 patsienti (vähihaiged ja AIDS-i patsiendid põhiliselt). Tulemusnäitaja: söögiisu tõus (hinnatud subjektiivse isutunde tekkega, küsimustiku abil). Jälgimisperiood 4-12 nädalat. (RR 1.51, 95% CI 1.08 - 2.11). MA kasutamisega oli seotud rohkem kõrvaltoimeid kui platseeboga (RR 1.20, 95% CI 1.07-1.36). Madalamate MA annustega oli seotud düspnoe teke (RR 2.23, 95% CI 1.01-4.93). Tursed ja trombeemboolilised tüsistused olid sagedased kõrvaltoimed (RR 1.36, 95% CI 1.07-1.72 ja RR 1.91, 95% CI 1.13-3.23).	⊕○○○ VERY LOW	
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	--	------------------	--

#### Megestrol vs platsebo kahheksia raviks: kaalutõus (Ruiz Garcia 2013)

10	randomised trials	not serious	serious <sup>p</sup>	serious <sup>i</sup>	serious <sup>q</sup>	none	Cochrane ülevaade: 10 uuringut, 1106 patsienti. Tulemusnäitaja: kaalutõus. MA grupis kaalutõus suurem kui platsebo grupis (MD 1,93, CI 0,95-2,91). MA kasutamisega oli seotud rohkem kõrvaltoimeid kui platseeboga (RR 1.20, 95% CI 1.07-1.36). Madalamate MA annustega oli seotud düspnoe teke (RR 2.23, 95% CI 1.01-4.93). Tursed ja trombeemboolilised tüsistused olid sagedased kõrvaltoimed (RR 1.36, 95% CI 1.07-1.72 ja RR 1.91, 95% CI 1.13-3.23).	⊕○○○ VERY LOW	
----	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	--	------------------	--

#### Kortikosteroidid (metüülprednisoloon) vs platsebo isutuse suurendamiseks (Paulsen 2014)

1 <sup>13</sup>	randomised trials	serious <sup>r</sup>	serious <sup>s</sup>	serious <sup>t</sup>	serious <sup>g</sup>	none	Vähipt, kes randomiseeriti A: metüülprenisooloni (MP) 16mgx2 rühma (n=26) või B: platseebo (n=23). 7 päeva. Uuringu eesmärk oli hinnata MP mõju valule (efekti ei ilmnenud), teisene tulemusnäitaja isu kaotus (ka väsimus, rahulolu raviga ja talutavus). Isu kaotust hinnati skoori 0...100 alusel, väärtuse suurenemine viitas halvenemisele. Erinevust 10 ühiku võrra peeti statistiliselt oluliseks. A grupis (MP) paranes isu 24 punkti võrra (95% CI,38-11)vs Bgrupis halvenes 2 punkti võrra (95% CI, 8-11) (P .003). Kõrvaltoimete osas gruppide vahel erinevusi polnud, sagedasemad kõrvaltoimed: unetus, rahutus ja suuprobleemid.	⊕○○○ VERY LOW	
-----------------	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	---	------------------	--

CI: Confidence interval

### Explanations

- a. Uuritavad kihitati vähipaikme, kaaluakaotuse suuruse, kemoterapia saamise, vanuse, soo ja prognoosi alusel, kuid et algselt uuringusse kaasatud 302't uuritavast kaasati analüüsi (olid tulemused mõõdetavad) vaid 263'l, siis randomiseerimise eelised kadusid -- uuritavate jagunemine uuringurühmade vahel ei olnud enam juhuslik. paari uuritava n-õ kadumise kohta [kuidas 302st uuritavast sai 300 (150:150)] ei anna uurijad mingit selgitust.
- b. Uurijad ei ole tulemusi kuigi täpselt esitanud, mh puuduvad punkthinnangutel 95% usaldusahemikud. Mõne tulemusnäitaja korral on loodetud tulemuse (nt kaalutõus vähemalt 10%) saanute arv uuringurühmiti nii väike (nt 1 või 2), et uuringurühmade vahelise erinevuse hinnang ei ole täpne (95% Ci oleks lai).
- c. Pt arv väike - 37
- d. Mõlemad uuringugrupid said toidulisandeid, kogus oli vaid erinev
- e. Publication bias: selective outcome reporting
- f. olul heterogensus uuringu tulemuste vahel
- g. uuritavate arv väike
- h. Kõrvaltoimete raporteerimine küsitav
- i. Differences in population
- j. uuringugrupid erineva suurusega (randomiseerimine 2:1)
- k. heterogeensed uuringud
- l. kahes kaasatud uuringus uuritavate arv väike
- m. ainult mehed kaasatud
- n. uuringugrupid erinevad
- o. 3 uuringus pimendamise küsitav
- p. annused erinevad
- q. usaldusvahemikud laiad
- r. lühike uuringu aeg
- s. erinevad annused (opioidide annused uuringugrupis suuremad, see võis tulemusi mõjutada)
- t. uuringus esmane tulemusnäitaja valu, isu tõus teisene.

### References

- Jatoi A, Steen PD, Atherton PJ, Moore DF, Rowland KM, Le-Lindqwister NA, Adonizio CS, Jaslowski AJ, Sloan J, Loprinzi C. A double-blind, placebo-controlled randomized trial of creatine for the cancer anorexia/weight loss syndrome (N02C4): an Alliance trial. *Annals of Oncology*; 2017.
- de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, de la Fuente B, Cabezas G. A randomized clinical trial with two doses of an omega 3 fatty acids oral and arginine enhanced formula in clinical and biochemical parameters of head and neck cancer ambulatory patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 2013.
- Wright TJ, Dillon EL, Durham WJ, Chamberlain A, Randolph KM, Danesi C, Horstman AM, Gilkison CR, Willis M, Richardson G, Hatch SS, Jupiter DC, McCammon S, Urban RJ, Sheffield-Moore M. A randomized trial of adjunct testosterone for cancer-related muscle loss in men and women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 2018.
- Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer*; 2013.
- Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncology*; 2015.
- Temel J.S., Abernethy A.P., Currow D.C., Friend J., Duus E.M., Yan Y., Fearon K.C.. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): Results from two randomized, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.*; 2016.
- Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, Baracos V.. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/ cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*; 2003.
- Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F.. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer*; 1998.
- Zuijdgeest-van Leeuwen SD, Dagnelie PC, Wättemena JLD, Berg JWO, Gaast A, Swart GR, et al.. Eicosapentaenoic acid ethyl ester supplementation in cachectic cancer patients and healthy subjects: effects on lipolysis and lipid oxidation. *Clinical Nutrition*; 2000.
- Fearon KCH, Meyendfeldt MF, Moses AGW, Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al.. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*; 2003.
- Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, et al.. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a north central cancer treatment group and national cancer institute of Canada collaborative effort. *Journal of Clinical Oncology*; 2004.
- Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, ... Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck*; 2008.
- Ørnulf Paulsen, Pål Klepstad, Jan Henrik Rosland, Nina Aass, Eva Albert, Peter Fayers, and Stein Kaasa. Efficacy of Methylprednisolone on Pain, Fatigue, and Appetite Loss in Patients With Advanced Cancer Using Opioids: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *J Clin Oncol*; 2014.