

Bilag 3 Tjeklister

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
<p>Forfatter: Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, Wang X, Qiao W, et al. Titel: A randomised, Double-blind, 2-period, Placebo-Controlled Crossover Trial of a Sustained-Release Methylphenidate in the Treatment of Fatigue in Cancer Patients Tidsskrift, år: Cancer J, 2014;20: 8-14</p>	
<p>Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen</p>	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af methylphenidat versus placebo til lindring af cancer-relateret fatigue.
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke angivet, men da der er tale om et cross-over studie, er patienterne sine egne kontroller.
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ikke relevant.
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Forsøgspersoner og behandlere var blindede.

1.6	Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.7	Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.8	Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	33 ud af de oprindeligt 42 inkluderede patienter blev medtaget i analyserne. Frafaldsrate = 21 %.
1.9	Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke angivet
1.10	Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke oplyst
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN		
2.1	I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.2	Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Det angives, at der ikke er tilstrækkelig statistisk styrke.
2.3	Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Måske. Det kan ikke udelukkes, at den manglende effekt skyldes manglende statistisk styrke (for lille studiepopulation). Dog er forskellen mellem de to grupper ikke tæt på at være signifikant forskellig

	(p-værdier på 0,54 og 0,5).
2.4 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Alle patienterne havde brystkræft, men kun 1/4 af patienterne havde fremskreden brystkræft.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Depot methylphenidat 18 mg i døgnet. Den ene gruppe fik methylphenidat i 14 dage efterfulgt af placebo i 14 dage, mens det var omvendt i den anden gruppe.
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	BFI
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	42 patienter blev inkluderet. (cross-over-studie).
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Forskel i mellem grupper blev beregnet ved hjælp af en Wilcoxon signed ranked test. Der blev ikke fundet signifikant effekt af methylphenidat på fatigue sammenlignet med placebo. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Der var ikke forskel i blodtryk ved baseline sammenlignet med målinger efter methylphenidat-behandling.

3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier.
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Brystkræftpatienter med en gennemsnitsalder på 57 år. Alle patienter var i anti-neoplastisk behandling.
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Hospital
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1 center
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Meget lille studipopulation. Forfatterne stiller selv spørgsmålstegn ved, om interventionsperioden på 14 dage er for kort til at opnå en signifikant effekt af methylphenidat.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter: Gong S, Ping S, Hai J et al.

Titel: Effect of Methylphenidate in Patients with Cancer RELATED Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Tidsskrift, år: PLOS ONE, Januar 2014; vol 9;(1):e84391:1-8.

Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile	
1. INTERN TROVÆRDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	At øge evidensen for behandling af CRF med Methylphenidat. At måle effekten og sikkerheden for brug af Methylphenidat med henblik på at gøre os i stand til, at sikre, at brugen af M rettes mod de patienter som responderer på behandlingen.
1.12 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.13 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja, der blev søgt i efter RCT i PRISMA, PubMed, Embase, PSYCHInfo, Cochrane Library, med følgende søgeord: "methylphenidate", "dexmethylphenidate", "d-MPH", "ritalin", "cancer", "tumor", "carcinoma", "neoplasma", "fatigue", "CRF", "asthenia", "tiredness" og "randomized controlled trail". Samt håndsøgning.
1.14 Var undersøgelseernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja, alle studier skulle score 3 eller mere på Jadad skalaen.
1.15 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja. Bivirkninger, Problemer omkring behandling af depressive pt.
1.16 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja, Heterogenitetstest af behandlingernes

	effekt blev undersøgt med I^2 , og viste uvigtig heterogenitet.
1.17 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja, Konklusion: Analysen viser, at Methylphenidat er effektivt til behandling af CRF, men har en del bivirkninger. Undersøgelserne er små og præparatet bør undersøges yderligere, men da MTP er et af de få præparater, der er understøttet af forskning, kan det bruges, dog under ekspert supervision og tæt monitorering.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.5 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller +.	++
2.6 Hvis bedømt som + eller ±, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.7 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.10 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? <i>(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).</i>	RCT-studier.

3.11 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Methylphenidat.
3.12 Hvilke resultater (outcome) er anført? (fx gavnlige, skadelige).	MTP viste en lille men signifikant effekt på CRF i forhold til placebo. Langtids behandling havde den bedste effekt. Der var bivirkninger i form af: tarkycardi, søvnløshed, svimmelhed, angst, kvalme og madlede.
3.13 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	95 % CI -3,13 [-5,55,-0,71]
3.14 Er potentielle confoundre taget i betragtning? (Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT- studier er inddraget i oversigtsartiklen).	Små patientgrupper. Forskellige målemetoder, Forskellige definitioner på fatigue og andre symptomer der er tæt relateret til fatigue (differentiale diagnoser). Angst, depression og søvnbesvær hos pt. kan påvirke resultatet.
3.15 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? (køn, alder, sygdomskaraktistika i populationen, sygdomsprævalens).	Voksne, 53 – 70 år med CRF, Blandede tumortyper.
3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	USA

4. GENERELLE KOMMENTARER

--	--

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter: Hovey Elizabeth et al.

Titel: Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Modafinil for fatigue in patients treated with Docetaxel-based chemotherapy.

Tidsskrift, år: Support Care Cancer (2014) 22:1233-1242.

Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.18 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge om Modafinil lindrer fatigue relateret til Docetaxelbehandling hos patienter med metastaserende prostata- eller brystkræft.
1.19 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja. 2:1 til Modafinil eller placebo via en centraliseret behandlings allokering procedure i forhold til tumortype og Docetaxel behandling.
1.20 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Der er ikke testet for signifikante forskelle mellem grupperne ved baseline, men grupperne vurderes til at være nogenlunde ens baseret på oplysninger givet om baseline karakteristika i de to grupper.
1.21 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja.
1.22 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja.
1.23 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Ved M D Anderson Symptom Inventory (MDASI).
1.24 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Formentligt.

1.25 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev inkluderet 84 pt. I Modafinilgruppen var et dropout fra 56 til 42 patienter (25 % dropout). I placebogruppen var et dropout fra 28 til 24 patienter (14 % dropout).
1.26 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.27 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Formentlig.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.8 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.9 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Pt. fik deaxmethasone 3 dage inden interventionen. Ikke redegjort for eventuelle forskelle i baseline-karakteristika.
2.10 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja, men måske har interventionsperioden været for kort.
2.11 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Måske. Behandlingen er relateret til en gruppe af pt. der er i Docetaxelbehandling.

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.17 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	T Modafinil 100 mg x 2 inden frokost i 15 dage gennem hver 3-ugers docetaxel behandlingscyklus. Behandlingen blev gentaget i 4 cyklusser. Opstart 3 dage efter at docetaxel var givet, og afsluttet 3 dage inden næste behandling.
3.18 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Ved M D Anderson Symptom Inventory (MDASI).
3.19 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Der blev inkluderet 84 pt. Modafinilgruppen n=56. Placebogruppen n=28.
3.20 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt målt som forskel mellem grupperne i den kumulative MDADI 'area under the curve' i løbet af de første syv dage. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i løbet af de første syv dage ved de første to behandlingscyklusser (primært outcome) (modafinil versus placebo: 35.9 vs 39.6; 95 % [CI]-8.9, 1.4; $P=0.15$)). Sekundære analyser viste, at der var signifikant lavere fatigue hos modafinilgruppen sammenlignet med placebo i 2. og 4. behandlingscyklus, men ikke i 1. og 3. behandlingscyklus.
3.21 Er der statistiske usikkerhedsberegninger?	Ja.

(p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	
3.22 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	65 mænd med prostatakræft og 19 kvinder med brystkræft med gennemsnitlig 5-6 år siden sygdomsdebut.
3.23 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt). .	23 centre i Australien.
3.24 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	23
3.25 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Pt. fik anden medicin (dexamethasone) der kan lindre fatigue. Der inkluderes kun pt. med moderat fatigue, hvilket kan være en medvirkende årsag til den manglende effekt.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Jean-Pierre, P et al.	
Titel: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trail of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue among 631 Patients Reciving Chemotherapy: A URCC CCOP Research Base Study. Tidsskrift, år: Cancer. 2010 July 15; 116(14): 3513-3520	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.28 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Bekræfte tidligere fund. Undersøger effekten af Modafinil på CRF hos kræftpatienter som er i kemoterapibehandling-.
1.29 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja, de blev randomiseret ved hjælp af et "random number-generator" program fra statistikprogrammet SAS.
1.30 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja
1.31 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.32 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja

<p>1.33 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?</p>	<p>Ja, med BFI-3, man har valgt at bruge få spørgsmål frem for mange, da de vurderer at det er mere specifikt.</p>
<p>1.34 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?</p>	<p>Ja</p> <p>Kontaktet via telefon</p> <p>Startdosis og -tidspunkt og slutdosis og -tidspunkt var ens.</p> <p>De fulgte samme cyklus mht. at udfylde skemaer.</p>
<p>1.35 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)</p>	<p>Der blev rekrutteret 877 deltagere som blev randomiseret i to grupper 431 (modafinil) og 436 (placebo). 257 og 287 patienter i hhv. interventions- og placebogruppe fuldførte undersøgelsen, og drop-out var således henholdsvis 174 (40 %), og 149 (34%). Ved hjælp af imputering af data fra patienter, der fuldførte 3 ud af de 4 behandlingscykluser, blev henholdsvis 315 (modafinil) og 316 (placebo) patienter inkluderet i analysen (drop-out svarende til hhv. 27% og 28%).</p>
<p>1.36 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)</p>	<p>Ja</p>
<p>1.37 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?</p>	<p>Rekrutteret fra 23 geografiske udbredt URCC CCOP fra hele USA.</p>

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.12 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller +.	+
2.13 Hvis bedømt som + eller +, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Forholdsvist stort drop-out kan give bias.
2.14 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.15 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, idet mange pt. i palliativ fase får kemoterapi. De palliative pt. lider ofte af svær fatigue, og denne undersøgelse viser, at interventionen har en effekt på patienter med svær fatigue.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.26 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Tbl. Modafinil 100 mg stigende til 200 mg/dag efter 3 dage, fra dag 10 (5) efter start på kemoterapi i 2. behandlingsserie indtil dag 7 i 4. behandlingsserie målt i forhold til placebo.
3.27 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	For fatigue: BFI spørgsmål 3. Søvninghed i dagtimerne: ESS (Epworth Sleepiness Scale) For depression: POMS-DD

<p>3.28 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).</p>	<p>877 henholdsvis: 431→ 315 (interventionsgruppen) 436→ 316 (placebogruppen).</p>
<p>3.29 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?</p>	<p>Effekt målt som middelværdiforskel mellem de to grupper vha t-tests. Outcome var BFI-3. Modafinil reducerede signifikant fatigue hos patienter med høje baseline fatigue-niveauer (svær og maximum fatigueniveau) For pt. med fatigue: Mild: (P = 0,09) Moderat: (P = 0,41) Svær: (P = 0,033) Maximum: (P = 0,01)</p> <p>Søvnighed i dagtimerne (ESS) var signifikant forbedret hos modafinilgruppen sammenlignet med placebo (p=0,002). Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem grupperne for depressionsrelaterede outcomes.</p>
<p>3.30 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)</p>	<p>P værdier 95 % CI</p>
<p>3.31 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).</p>	<p>Kræftpt. i kemobehandling og strålebehandling. 1/3 mænd og 2/3 kvinder</p>

	<p>Solide tumorer og hæmatologiske pt.</p> <p>Baseline fatigue er identisk i begge grupper.</p>
<p>3.32 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</p>	<p>Rekrutteret fra 23 geografiske udbredt URCC CCOP fra hele USA.</p>
<p>3.33 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?</p>	<p>23</p>
<p>3.34 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).</p>	<p>Der er større drop-out i interventionsgruppen, men dette tal er ikke statistisk signifikant.</p> <p>Der er flere, der ikke udfylder spørgeskema efter cyclus 4, men dette tal er heller ikke statistisk signifikant.</p> <p>Forskergruppen stiller spørgsmål ved om man kan skelne depression fra fatigue, og konkluderer, at det mener de man godt kan, hvilket gør, at de tolker deres resultat, som at, Modafinil godt kan lindre fatigue, uden at depressionen lindres.</p>

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Kerr Christopher W et al. Titel: Effects of Methylphenidate on Fatigue and Depression. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	
Tidsskrift: Journal of Pain and Symptom Management. Vol 43 No. 1 January 2012.	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile.	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.38 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	At evaluere forskellig dosis af MHP's effekt på fatigue hos pt. på hospice. At måle behandling af fatigue relateret til symptomet depression.
1.39 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.40 Var behandlings- og kontrolgruppens ved undersøgelsens start?	Ja. Der er ingen statistisk forskel på de to gruppers baseline karakteristika.
1.41 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Randomiseret ved lodtrækning af Director of Quality Improvement and Corporate Compliance.
1.42 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja

1.43 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Outcome blev målt dag 0 (baseline), 3, 7 og 14 med selvrapporterede spørgeskemaer (Piper Fatigue Scale, VAS-F og ESAS). Fatigue blev både målt som et selvstændigt symptom og i relation til andre symptomer. Depression blev målt med Beck Depression Inventory-II (BDI-II).
1.44 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.45 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	40 patienter blev inkluderet, af dem gennemførte 30. 6 døde inden behandlingsstart, de resterende 34 (17 + 17 i hver gruppe) → (15 +15 i hver gruppe). Af de fire som udgik under forsøget døde to, en udeblev og en udgik pga. kvalme.
1.46 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.47 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Pt. blev rekrutteret fra ét sted: The Center for Hospice And Palliative Care in Buffalo, New York. Indlagte og ambulante pt.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.16 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	++
2.17 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	

2.18 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.19 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.35 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Tbl. Methylphenidat 5 mg x 2 dagl. Stigende med 10 mg hver 3. dag til max 40 mg /dag. Ved bivirkninger blev dosis reduceret.
3.36 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Pt. havde telefonkontakt dagligt og med centeret, og scorede deres symptomer med Piper Fatigue Scale, VAS-F og ESAS. Dosis blev reguleret over telefonen. Pt. skrev dagbog.
3.37 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	34 (17 + 17) → (15 +15).
3.38 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Piper Fatigue Scale: begyndende effekt af MTP efter dag 3, 7 og 14. Dag 14 var PFS faldet fra 7,40 → 2,69 (6,93 → 6,58 i placebo). En reduktion på 66 % fra baseline. VAS-F: Placebo gruppen steg (5,5 → 7) interventionsgruppen faldt (4,9 → 2), på 7. dagen var der en signifikant effekt (P = 00.5)

	og dag 14 (P = 0,0007) en reduktion på 55 % fra baseline. ESAS: Interventionsgruppen faldt (7,8→2,5) en reduktion på 64 %..
3.39 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja (P = 0,023)
3.40 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Uhelbredeligt syge mennesker med og uden cancer, Mini-Mental State ≤ 22, mere end 2 ugers oplevelse af fatigue.
3.41 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	The Center for Hospice And Palliative Care in Buffalo, New York. Indlagte og ambulante pt.
3.42 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.43 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Lille undersøgelse. Inkluderer også pt. uden cancer. Pt. konsulteres telefonisk og administrere selv medicin som reguleres op eller ned.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Lundorff LE et al.	
Titel: Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trail.	
Tidsskrift, år: Palliative Medicine 23(8) 731-738.	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringkriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.48 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Primære mål: at måle effekten af en enkelt dosis modafinil versus placebo på cognitive funktion hos pt. med udbredt cancer. Sekundært mål: at måle effekten af modafinil på andre symptomer.
1.49 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja.
1.50 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke aktuelt, da det var et cross-over forsøg.
1.51 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja. Computerbaseret, foretaget af hospitalets farmaceut.
1.52 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja.

1.53 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Ved Finger Tapping Test (FTT), Trail Making Test (TMT) og Edmonton Symptom Assessment System (ESAS).
1.54 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja. Det var cross-over.
1.55 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev inkluderet 30 pt. Der var et dropout på 2 pt.
1.56 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.57 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	De kom fra en palliativ afdeling.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.20 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller +.	+
2.21 Hvis bedømt som + eller +, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Lille population.
2.22 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	(Ja). Pt. måtte gerne være i behandling med en lille dosis methylprednisolon.

2.23 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja Deltagerne får kun én tablet, der må derfor være tale om en pn behandling.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.44 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Dag 1 mellem kl. 8 og 10 får halvdelen af deltagerne henholdsvis 200 mg modafinil eller placebo, og på dag 4 krydser de over til det modsatte.
3.45 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Til primær outcome blev anvendt FTT og TMT. Til sekundært outcome blev anvendt ESAS,
3.46 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Der blev totalt inkluderet 30 pt. 28 pt. gennemførte.
3.47 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Fatigue - 0.857 SD 2.953, $P = 0.111$ Der er <u>ikke</u> signifikant effekt af Modafinil.
3.48 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja. P værdi
3.49 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Alder 62 år (40-79) 16 mænd og 12 kvinder med udbredt kræft (lunge-, genitalia-, gastrointestinal-, hoved/hals-, bryst- og hæmatologiskkræft).

3.50 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt). .	En palliativ afdeling i Danmark.
3.51 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.52 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der er kun tale om en enkelt tabl. Pt. får både opioider og methylprednisolon. Deltagerne får bivirkninger i form af kvalme, hovedpine, rastløshed, angst og diarré både under modafinilbeh. og placebo.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter: Minton O et al.

Titel: Drug therapy for the management of cancer-related fatigue (Review),

Tidsskrift: The Cochrane Library 2010, Issue 9.

Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile.

1. INTERN TROVÆRDIGHED

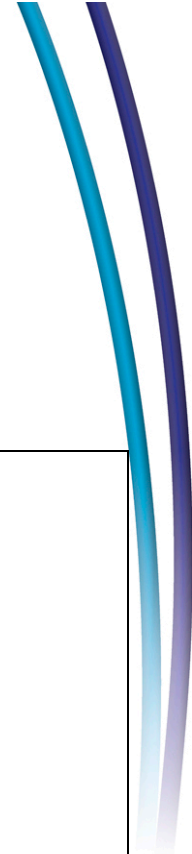
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.58 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.59 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.60 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.61 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.62 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.63 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.64 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.24 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller +.	++
2.25 Hvis bedømt som + eller +, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.26 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, hvis man betragter den palliative pt. som en der både kan have fået kemoterapi, kan være i kemoterapibehandling og som en der har afsluttet kemoterapibehandling.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.53 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? <i>(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).</i>	31 RCT studier, hvoraf de 4 er aktuel for denne undersøgelse.
3.54 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	I de udvalgte 4 er det Methylphenidat. Derudover blev haemopoietic, growth factors, antidepressant og progestational steroids.
3.55 Hvilke resultater (outcome) er anført? <i>(fx gavnlige, skadelige).</i>	Methylphenidat viser en lille men signifikant effekt i forhold til placebo. Fatiguescore falder. De andre farmaka kan ikke anbefales længere.
3.56 Er der anført statistiske mål for usikkerheden?	-0,28 [-0,48- -0.09]

(fx odds ratio?)	
3.57 Er potentielle confoundre taget i betragtning? <i>(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT- studier er inddraget i oversigtsartiklen).</i>	
3.58 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? <i>(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).</i>	Den palliative patient betragtes både som en der kan have fået kemoterapi, kan være i kemoterapibehandling og kan have afsluttet behandling. Reviewet inkluderer 31 studier med 7104 deltagere, det er kun 4 studier der er relevant for denne undersøgelse. Der indgår 371 deltagere i undersøgelsen.
3.59 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i>	Uvist.
4. GENERELLE KOMMENTARER	

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE



--	--

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Mitchell Geoffrey K. et. Al.	
Titel: The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated N-of-1 Trail.	
Tidsskrift, år: Journal of Pain and Symptom Management. Vol. N0. 2015.	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. At undersøge effekten af Methylphenidat på lindring af fatigue i forhold til placebo på en gruppe af patienter med udbredt kræft, ved at bruge et N-of-1 forskningsdesign.
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja. Ved brug af et computerbaseret randomiseringsskema varetaget af apoteket.
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke relevant, da det er et crossover design.
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, computerbaseret.
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja.
1.6 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt	Ja Ved Functional Assessment of Chronic

og pålideligt?	Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-F) og Wu Cancer Fatigue Scale (WCFS).
1.7 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ikke relevant.
1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev rekrutteret 43 personer. Af de 43 gennemførte 33 første cyklus, 29 gennemførte anden cyklus og 24 gennemførte tredje cyklus.
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ja, formentlig.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Det er muligt, at den korte cyklusperiode på tre dage kan maskere en potentiel progressiv effekt af methylphenidat.
2.3 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja

2.4	Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN		
3.1	Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	T Methylphenidat 5 mg doseret med 5 mg x 2 dagligt titreret op i hver cyklus med 5 mg x 2 dagligt til i alt 30 mg i døgnet. Hver cyklus strakte sig over 3 dage med MPH og 3 dage placebo, da halveringstiden for MPH er 4 timer, blev første dag i cyklus ikke medtaget i analysen.
3.2	Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	FACIT-F og WCFS.
3.3	Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	43 deltagere som gennemførte 84 cyklus, 33 pt. (76.7 %) gennemførte 1. cyklus, 29 pt. (65.1 %) gennemførte 2. cyklus og 24 pt. (55.8 %) gennemførte 3. cyklus. 10 pt. (23.3 %) gennemførte ikke én hel cyklus.
3.4	Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Deltagerne førte dagbog over symptomer og bivirkninger. Denne undersøgelse viser ikke signifikant effekt af MPH på fatigue.
3.5	Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja.
3.6	Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Henholdsvis 20 kvinder og 23 mænd, 71 år (36-91).

	<p>AKPS performance status 60 (40 – 90).</p> <p>Uhelbredeligt syge med forskellige kræftsygdomme heraf 39 % gastrointestinal, 20 % prostata 12 % lunge og 9 % brystkræft.</p>
<p>3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</p>	<p>Deltagerne blev rekrutteret fra specialist palliative care services i 2 stater i Australien.</p>
<p>3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?</p>	<p>6 centre.</p>
<p>3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).</p>	<p>Der er potentielle faldgrupper ved at afvende et N-of-1 design. Designet er kun anvendeligt hos en stabil patientgruppe, hvis tilstand ikke ændre sig under forsøget, og hvor der ikke iværksættes anden behandling under forsøget, hvilket der er en potentiel risiko hos disse svært syge pt.</p> <p>Præparatet der undersøges skal have en kort halveringstid, fordi det er crossover design. Halveringstiden for Methylphenidat er fire timer.</p>

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Moraska Amanda R et al.	
Titel: Phase III, Randomized, double-Blind, Placebo-Controlled Study of Long-Acting Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue, NCCTG-N05C7 Trail.	
Tidsskrift, år: Journal of Clinical Oncology, vol 28 (23) august 10 2010.	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	At evaluere effekten af depot Methylphenidatbehandling på CRF og måle toksicitet. I forhold til livskvalitet, hos patienter med sygdomsudbredelse (inddeler pt. i stadie (0, I, II) og (III, IV).
1.12 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.13 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, der er ingen statistisk forskel på de to gruppers baseline karakteristika.
1.14 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, Computerrandomisering.
1.15 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja, deltagere og personale var blindet.

1.16 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	<p>BFI målt en gang ugentligt, på en bestemt ugedag, ½ til 1 time efter pt. vågnede og inden morgen dosis, til og med uge 4.</p> <p>Forskellige QOL måleredskaber:</p> <p>SF-36, Vitality Subscale, the Linear Analog Self-Assessment items used in numerous North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) clinical trial, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Målt ved baseline og efter uge 4.</p> <p>Subject Global Impression of Changes målt i slutningen af uge 4.</p> <p>Pt. førte dagbog over bivirkninger (SED) og Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3.0. målt inden behandlingsstart og hver uge.</p>
1.17 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.18 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	148 henholdsvis 74 (MTP)+ 74 (placebo) → 62 + 63. Der er ikke redegjort for dropout, men 87 % af deltagerne indgik i resultatet.
1.19 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.20 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke opgivet hvor pt. kom fra.

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.5 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ±.	++
2.6 Hvis bedømt som + eller ±, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	
2.7 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.8 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja Den eneste gruppe, der oplever signifikant effekt af MTP på fatigue, er pt. med sygdom i stadie III og IV.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.10 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	t. Methylphenidat 18mg x1 dagl. stigende med 18 mg dag 8 og 14 til i alt 54 mg dagl. Til og med dag 28. Medicinen blev taget om morgenen.
3.11 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	BFI og diverse QOL skemaer samt dagbog.
3.12 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	125 henholdsvis 62 og 63

<p>3.13 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?</p>	<p>BFI målt en gang ugentligt, på en bestemt ugedag, ½ til 1 time efter pt. vågnede og inden morgen dosis, til og med uge 4.</p> <p>Der er anvendt forskellige QOL måleredskaber:</p> <p>SF-36, Vitality Subscale, the Linear Analog Self-Assessment items used in numerous North Central Cancer Treatment Groupe (NCCTG) clinical trail, the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Målt ved baseline og efter uge 4.</p> <p>Subject Global Impression of Changes målt I slutningen af uge 4.</p> <p>Pt. førte dagbog over bivirkninger (SED) og Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3.0. målt inden behandlingsstart og hver uge.</p> <p>Den eneste gruppe, der oplever signifikant effekt af MTP på fatigue, er pt. med sygdom i stadie III og IV. De opnåede en forbedring på 19,7 i forhold til placebogruppen, som kun opnåede en forbedring på 2,1 ($p=0,02$).</p>
<p>3.14 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)</p>	<p>Ja $p = 0,02$</p>
<p>3.15 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).</p>	<p>40 % kvinder og 60 % mænd, kræftpatienter i stadie 0 – IV (2/3 af deltagerne var stadie III-IV), fortrinsvis brystkræft, lungekræft og andre/ukendte. 80 % var > 50 år.</p>

<p>3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</p>	<p>Ej beskrevet.</p>
<p>3.17 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?</p>	<p>Ej beskrevet</p>
<p>3.18 Er der rejst nogen specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).</p>	<p>Pt. modtager enten forskellig beh. i form af kemoterapi, biologisk beh. eller strålebeh. og knap ½ var i kurativ intenderet beh.</p> <p>Pt. oplever generelt i hele gruppen ikke effekt af MTP, hvilket kan skyldes, at dosis er stor og bivirkningsbyrden er stor, så alt i alt bliver pt. 's QOL ikke forbedret.</p> <p>For nogle bivirkningers vedkommende var de større i placebogruppen end i interventionsgruppen.</p> <p>Det kan tænkes, at de svært syge har "bivirkninger" i form af sygdomsudbredelse, og at sygdomsudbredelse kan fejltolkes som bivirkninger.</p> <p>Dosis gives x 1 dagl., hvilket kan have betydning for bivirkningsbyrden.</p>

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Paulsen, Ørnulf, Pål Klepstad, Jan Henrik Rosland, Nina Aass, Eva Albert, Peter Fayers, and Stein Kaasa	
Titel: Efficacy of Methylprednisolone on Pain, Fatigue, and Appetite loss in Patients With Advanced Cancer Using Opioids: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial Tidsskrift, år: <i>J Clin Onco</i> , 2014;32:3221-3228.	
Checkliste udfyldt af: Tina Harmer Lassen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.21 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af methylprednisolon på smerte (primært outcome), samt fatigue, appetitsløshed, forbrug af smertestillende medicin og smerteintensitet i hvile (sekundære outcomes) hos patienter med fremskreden cancer i opioid-behandling.
1.22 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.23 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Nej. Der var forskel i baseline opioid dosis, tilstedeværelse af gennembrudssmerter, brug af gabapentin eller pregabalin, 'soft tissue pain', levermetastaser og andre metastaser. Der bliver dog lavet sensitivitetsanalyser, hvor korrigeres for disse faktorer.

1.24 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, computerbaseret randomisering udført af Norwegian University Science and Technology af personale, som ikke ellers var involveret i studiet.
1.25 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Randomiseringen var blindet for forsøgspersoner og behandlere.
1.26 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Fatigue blev målt ved 'the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire C30'.
1.27 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	
1.28 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	47 ud af de 50, der blev randomiseret blev taget med i de endelige analyser. Frafaldsrate = 6%
1.29 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.30 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke angivet
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.9 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.10 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke	Lille studiepopulation.

undersøgelsesresultatet?	
2.11 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja. Til trods for at studiet har en lille studiepopulation, bliver der fundet en signifikant effekt på fatigue.
2.12 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Studiet er baseret på patienter i opioid-behandling, hvilket imidlertid også kan være gældende for en meget stor andel af patientmålgruppen for retningslinjen.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.19 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylprednisolon per oral 16 mg x 2 i 7 dage
3.20 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Fatigue blev målt ved 'the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire C30'.
3.21 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	I alt deltog 49 patienter: 26 patienter i methylprednisolon-gruppen og 23 i placebo-gruppen.
3.22 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt målt som forskel i middelværdi mellem de to grupper. Der var ikke forskel mellem grupperne i smerteintensitet. Der blev fundet signifikant forbedring i fatigue hos methylprednisolon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen.

	Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger.
3.23 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier
3.24 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Mænd og kvinder med forskellige cancerdiagnoser, som har en gennemsnitlig smerteintensitetsscore på ≥ 4 (på en numerisk skala fra 0-10) indenfor de sidste 24 timer, forventet levetid på mere end 4 uger og er i behandling med opioider for moderate til svære cancersmerter.
3.25 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Palliative hospitalessenheder og onkologiske ambulatorier.
3.26 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	5
3.27 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	
SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Richard, Patrick O., Neil E. Fleshner, Jaimin R. Bhatt, Karen M. Hersey, Rehab Chahin and Shabbir M.H. Alibhai	
Titel: Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for	

reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy Tidsskrift, år: <i>BJU International</i> 2014; Mar 31. doi:10.1111/bju.12755. (epub ahead of print)	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.31 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge, hvorvidt Methylphenidat kan lindre fatigue hos prostatacancer patienter, i behandling med LHRH-agonist terapi (luteinizing hormone-releasing hormone).
1.32 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.33 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja. Der var ikke signifikant forskel mellem mellem baseline variablene, inklusiv fatigue-score.
1.34 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja.
1.35 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja. Patienter, læger og forskere, der evaluerede outcome var blindet for behandlingsallokeringen.
1.36 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Fatigue er målt ved Functional Assessment of Cancer Therapy: fatigue subscale og Bruera Global Fatigue severity Scale (sekundært outcome).

1.37 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.38 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Ud af de 26, der blev rekrutteret til undersøgelsen, var der 23, der gennemførte. Dropout rate= 12%
1.39 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.40 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.13 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.14 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Lille studiepopulation kan medføre bias
2.15 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.16 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.28 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylphenidat. 5 mg dagligt i to uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt i 8 uger.
3.29 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	FACT-F (primært outcome)
3.30 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Der blev rekrutteret 26 patienter. 24 patienter blev randomiseret: 12 i methylphenidatgruppen og 12 i placebogruppen. Der var 1 person, der droppede ud af methylphenidatgruppen undervejs i studiet.
3.31 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Middelværdi-forskelle. Der var signifikant større forbedring i fatigue niveauer hos methylphenidatgruppen efter 10 uger sammenlignet med placebogruppen (gennemsnitlig forskel mellem grupper var 5,6 points (95% CI: 1,0-10,3).
3.32 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja
3.33 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Prostacancer patienter i behandling med LHRH-agonist terapi
3.34 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Ambulatorie, Canada

3.35 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	Et
3.36 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Pga. rekrutteringsproblemer blev studiepopulation ikke så stor som forventet.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser
Forfatter: Roth Andrew J., Christian Nelson, Barry Rosenfeld, Howard Scher, Susan Slovin, Michael Morris, Noelle O'Shea, Gabrielle Arauz, and William Breitbart, Titel: Methylphenidate for Fatigue in Ambulatory Men With Prostate Cancer Tidsskrift, år: Cancer 2010;116:5102–10
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen

1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.41 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. Formålet med studiet er at undersøge effekten af methylphenidat til behandling af fatigue hos prostata cancerpatienter.
1.42 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.43 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, der var ikke forskel mellem de to grupper i forhold til demografiske faktorer eller baseline fatigue-scores
1.44 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.45 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Forsøgspersoner og behandlere var blindede.
1.46 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.47 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.48 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	23 ud af 36 personer blev medtaget i analyserne. Frafaldsrate = 36%.
1.49 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja. De personer, der ikke droppede ud blev analyseret i henhold til randomiseringen, men de personer, der droppede ud af studiet undervejs er ikke

	medtaget i analyserne.
1.50 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.17 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.18 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Deres intention to treat-analyser viser, at der ikke er nogen sammenhæng. Dog bygger denne analyse på en antagelse om, at dem, der droppede ud ikke havde en klinisk signifikant reduktion i fatigue, og analysen må derfor betragtes som værende meget konservativ Relativt stort frafald kan have påvirket undersøgelsesresultatet.
2.19 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja, formodentlig. Til trods for en lille studiepopulation bliver der fundet en statistisk signifikant sammenhæng.
2.20 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.37 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylphenidat. Patienterne får 5 mg om dagen. På dag 3 blev dosis øget med 5 mg, hvis følgende betingelser var opfyldt: fatiguen ikke var lindret væsentligt, der var ingen tegn på toksicitet ved behandlingen, og patienten var villig til at øge dosis. Dosis blev titreret op hver 2.-3. dag til et maksimum på 6 kapsler dagligt (ækvivalent til 30 mg dagligt).
3.38 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	'Brief Fatigue Inventory' og 'the Fatigue Severity Scale'. Sekundære outcomes var depression og 'psychological distress' (målt ved Hospital Anxiety and Depression Scale og The Beck Depression Inventory), livskvalitet (målt ved the functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Prostate Cancer) samt kognitiv og neuropsykologisk test udførelse.
3.39 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Ved studiets start indgik 16 personer i behandlingsgruppen og 16 personer i kontrolgruppen.
3.40 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekten er målt som forskel i middelværdi mellem behandlings- og kontrolgruppe. Der blev ikke fundet signifikant forskel mellem grupperne på fatigue målt ved total scoren af 'the Brief Fatigue

	<p>Inventory'. Der blev fundet et signifikant fald i fatigue målt ved subskalaen 'fatigue severity subscale' af 'the Brief Fatigue Inventory', blandt gruppen, der fik methylphenidat sammenlignet med placebo.</p> <p>Der blev ikke fundet signifikant forskel mellem grupperne på fatigue målt ved 'the Fatigue Severity Scale'.</p>
3.41 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier
3.42 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Studiepopulationen består af mænd med fremskreden prostatacancer. Gennemsnitsalderen var 70 år.
3.43 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Ambulatorie
3.44 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.45 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der var seks patienter i methylphenidat gruppen, der udgik af undersøgelsen som følge af medicin-relaterede bivirkninger: fire patienter udgik som følge af forhøjet blodtryk, og to patienter som følge af takykardi.

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE



Side 50

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi,
Aalborg Universitet
Frederik Bajers Vej 7 E4
DK-9220 Aalborg



SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter: Spathis, Fife et.al.

Titel: Modafinil for Treatment of fatigue in Lung Cancer: Results of Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial.

Tidsskrift, år: Journal of Clinical Oncology Vol. 32, no. 18; 1882-1889.2014

Checkliste udfyldt af: Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.51 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. Sammenligning af effekt af Modafinil vs. Placebo på CRF.
1.52 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja. 208 personer.
1.53 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja.
1.54 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja. Tbl. var anonymiseret, patienterne randomiseret via computer genereret algoritme.
1.55 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja. Forskere, behandlere og patienter var blindede.

1.56 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Der blev målt primært udfald via "FACIT" målesystem og sekundært udfald via ESS, HADS og QOL-LAS screeninger.
1.57 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja.
1.58 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev inkluderet 208 patienter hvor af 160 blev inkluderet i de endelige analyser
1.59 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.60 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Vides ikke
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.21 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller +.	++
2.22 Hvis bedømt som + eller +, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	
2.23 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja.
2.24 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.46 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Modafinils effekt mod CRF blev sammenlignet med Placebo. De første 14 dage af studiet fik 75 patienter 100 mg modafinil, og i de sidste 14 dage 200 mg modafinil. Kontrolgruppen (85 personer) fik tilsvarende antal tbl. med tilsvarende stigning efter 14 dage. Undersøgelsen løb over 28 dage.
3.47 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	På primær målepunkt brugte man scoringsredskabet: FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) På sekundære målepunkter brugte man: ESS (Epworth Sleepiness Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og QOL-LAS (Quality of life linear scale)
3.48 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	208 hvoraf én blev ekskluderet og ikke medregnet i slutresultatet. Af 207 inkluderede patienter fik 104 patienter Modafinil og 103 placebo.
3.49 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekten er målt som forskelle mellem grupperne i gennemsnitlig FACIT-Fatigue score som deltagerne udfyldte på dag 0 samt på 28. dagen. Studiet viste, at der IKKE var signifikant forskel mellem Modafinil og Placebo (0.20; 95% CI: -3,56; 3,97). Patienterne scorede samme effekt/ændring på primært målepunkt – Fatigue, samt på sekundære målepunkter som var følelse af depression, træthed gennem dagen og quality of life.
3.50 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja.

3.51 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Mænd og kvinder med NSCLC med performancestatus 0-2, i stadium 3a-4, primært 4 som ikke havde modtaget kemoterapi eller strålebehandling indenfor de sidste fire uger.
3.52 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Fra Hospital.
3.53 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	24 hospitaler i England
3.54 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	De påpeger, at ud af 5 af 7 studier med Modafinil rapporterer stærk påvirkning af placebo.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter: Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Lynn Palmer J, Delgado-Guay MO, Bull J et al.

Titel: Reduction of Cancer-Related Fatigue With Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients With Advanced Cancer

Tidsskrift, år: <i>J Clin Oncol</i> 2013; 31:3076-3082.	
Checkliste udfyldt af: Tina Harmer Lassen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.61 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af dexamethason i forhold til placebo på cancer-relateret fatigue
1.62 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.63 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, bortset fra, at der var flere kvinder i dexamethason gruppen end i placebogruppen. Dette tages der højde for i de statistiske analyser.
1.64 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.65 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Forsøgspersoner og behandlere var blindede
1.66 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.67 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Der er ikke noget, der tyder på, de ikke skulle være blevet behandlet ens.
1.68 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne?	Der var 84 ud af 132 der blev medtaget i analyserne. Frafaldsrate = 36 %

(dropout)	
1.69 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke angivet
1.70 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke angivet
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.25 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.26 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Høj frafaldsrate, hvilket kan give bias i resultaterne.
2.27 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.28 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, til patienter som oplever ≥ 3 symptomer (smerte, fatigue, kronisk kvalme, appetitløshed (anorexia/cachexia), søvnproblemer, depression eller dårlig appetit) i moderat til svær grad og have en gennemsnitlig intensitet på ≥ 4 på Edmonton Symptom Assessment scale (skala på 0-10). Dette var et inklusionskriterie til studiet.

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.55 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Dexamethason 4 mg per oral 2 x dagligt i 14 dage.
3.56 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	FACIT-F
3.57 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	132 i alt (67 i dexamethason-gruppen og 65 i placebogruppen).
3.58 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	<p>Effekt er målt som middelværdiforskel mellem de to grupper.</p> <p>Gennemsnitlig forbedring i fatigue målt ved FACIT-F subskala var signifikant højere i dexamethason gruppen sammenlignet med placebo på dag 8 (8,01 versus 3,06, = 0,005) og på dag 15 (9,0 versus 3,1, p = 0,008).</p> <p>Frekvensen af bivirkninger var ikke signifikant forskellig mellem grupperne (p=0,14).</p>
3.59 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	ja
3.60 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	<p>Patienter med fremskreden cancer og som har ≥ 3 symptomer (smerte, fatigue, kronisk kvalme, appetitløshed (anorexia/cachexia), søvnproblemer, depression eller dårlig appetit) i moderat til</p>

	svær grad.
3.61 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	ambulatorier
3.62 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	2
3.63 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	