

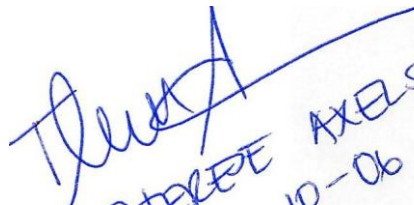
# Litteraturgenomgång gällande den smärtlindrande effekten av NSAID vid gallstensanfall

Författare:

Ghassan Almohammad, ST-Läkare

Närhälsan Backa Vårdcentral

Rapport:283400,2024

  
THERESE AXELSSON  
2024-10-06



# **Litteraturgenomgång gällande den smärtlindrande effekten av NSAID vid gallstensanfall**

Författare:

Ghassan Almohammad, ST- Läkare

Närhälsan Backa Vårdcentral

Rapport: 283400, 2024

## Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: *LÄNK*

www: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/edit?id=283400>

Utförd under ST i allmänmedicin, Södra Älvsborg  
inom kurs MFM340 Forskningsmetodik för hälso och sjukvårdsanställda.

Kursort: Göteborg

### **Handledare:**

Therese Axelsson, MBChB, docent, Vårdcentralen Kusten i Ytterby.

### **Studierektor:**

Erik Åberg, Specialist i allmänmedicin

# Innehåll

<b>Innehåll</b> .....	3
<b>Sammanfattning</b> .....	4
<b>Bakgrund</b> .....	6
Kolelithiasis- genes och epidemiologi.....	6
Riskfaktorer som bidrar till den ökande prevalensen av gallstenssjukdom.....	7
Symtom och komplikationer .....	8
Behandling av biliär kolik .....	8
<b>Syfte/frågeställning</b> .....	10
Syfte.....	10
Frågeställningar .....	10
<b>Metod</b> .....	11
Studiedesign .....	11
Urval .....	11
Datainsamling och analys .....	12
Etik i inkluderade studier .....	12
<b>Resultat</b> .....	13
En systematisk review: Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel för gallkolik.....	16
En metaanalys: icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel vid gallkolik.....	17
En systematisk översikt: Akut smärtbehandling vid symptomatisk kolelithiasis.....	18
En systematisk översiktsbild: Är icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel effektiva för att lindra smärta vid gallkolik? .....	18
Hantering av gallkolik på poliklinik: En prospektiv observationsstudie av förskrivningsvanor och effektivitet av smärtlindring .....	19
Sammanfattning av resultat.....	22
<b>Diskussion</b> .....	22
Effekt av NSAID på smärtlindring.....	22
Jämförelse med andra behandlingar: .....	23
Administrationssätt och kliniska implikationer: .....	23
Konsekvenser av vården .....	24

Kunskapsluckor .....	24
<b>Konklusion</b> .....	25
<b>Referenser</b> .....	26

## **Sammanfattning**

### **Bakgrund**

Gallstenssjukdom, även känd som kolelithiasis, är en vanlig sjukdom som orsakas av gallstenar i gallblåsan eller gallgångarna. Gallstenar kan leda till allvarliga komplikationer såsom kolangit, kolecystit och pankreatit.

Gallstensanfall kan behandlas med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) som diklofenak och naproxen, vilka har smärtstillande och antiinflammatoriska egenskaper. I Sverige rekommenderar olika regioner olika NSAID-preparat som förstahandsbehandling.

### **Syfte/frågeställning**

Syftet med denna studie är att kartlägga aktuellt forskningsläge om effekten av NSAIDs på smärtlindring vid gallstensanfall. Sekundära frågeställningar inkluderar också att undersöka om någon av de två vanligaste NSAID diklofenak och naproxen har bättre smärtlindrande effekt samt om det framkommer något i litteraturen gällande vilket administrationssätt som är bäst exempelvis per os, rektalt, intramuskulär injektion.

### **Metod**

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) med litteratursökning i PubMed och Cochrane Library från de senaste 24 åren och enligt på förhand specificerade inklusions- och exklusionskriterier.

## **Resultat**

Sammanfattning av resultaten visade att NSAID som användes i de tolv studierna inkluderade diklofenak 50 mg intramuskulärt en gång, diklofenak 75 mg intramuskulärt fem gånger, ketoprofen 200 mg intravenöst en gång, ketorolak 60 mg intramuskulärt en gång, ketorolak 30 mg intravenöst två gånger, flurbiprofen 150 mg intramuskulärt en gång, samt tenoxicam 20 mg intravenöst en gång. I observationsstudien användes diklofenak 50–75 mg oralt och ibuprofen 200–400 mg oralt som NSAID (8, 17–20).

## **Konklusion**

Denna scoping review visar att NSAID är effektiva för att lindra smärta vid gallstensanfall. Intramuskulär administrering är den vanligaste metoden i akuta vårdssituationer, men det saknas studier som direkt jämför olika administrationsätt, såsom oral, rektal eller intravenös. Dessutom hittades inga studier som specifikt jämförde effekten mellan olika NSAID-preparat, som diklofenak och naproxen, eller som utvärderade användningen av naproxen vid gallstensanfall.

## **Nyckelord**

NSAID. Diclofenac. Naproxen. Biliary colic. Cholelithiasis. Gallstones. Gallbladder pain.

# Bakgrund

## Kolelithiasis - genes och epidemiologi

Kolelithiasis eller gallstenssjukdom är en sjukdom som orsakas av gallsten i gallblåsan eller gallvägarna. Detta kan leda till en bakteriell infektion såsom kolangit (inflammation av gallgångar), kolecystit (inflammation i gallblåsan) och pankreatit (1,2). Gallstenens huvudbeståndsdelar är kolesterol, bilirubin och kalcium samt mindre mängder fettsyror, triglycerider, proteiner och polysackarider (3,4).

Gallblåsan töms ut vid födointag. Gallsten kan bildas på grund av övermättnad av kolesterol i galla samt nedsatt sekretion av gallsyror. Man ser även en ökad risk för gallsten vid nedsatt tömning, till exempel vid graviditet, vid långvarig svält eller extrem bantning. Vid dessa tillstånd ökar risken för att kolesterolkristaller skall ansamlas vilket kan leda till stenbildning (3). De två huvudtyperna av gallsten är kolesterolstenar som är det vanligaste och utgör cirka 80 % av alla gallstenar i USA och pigmentstenar som till största del består utav bilirubin (4).

Det finns en markant geografisk variation i prevalensen av gallsten. Prevalensen av kolesterol kolelithiasis hos vuxna i USA och i andra västerländska kulturer är cirka 10–20 %. Prevalensen av gallsten är högst hos människor av nordeuropeisk härkomst, samt i latinamerikanska befolkningar. Prevalensen är lägre hos asiater, afrikaner och afroamerikaner (4).

I Sverige har cirka 30 % av alla kvinnor och 20 % av alla män äldre än 40 år gallsten eller har tidigare opererats för gallsten, och det är högre i den södra delen av landet jämfört med den norra delen (3). Den högre prevalensen hos kvinnor tycks främst hänföras till östrogen och graviditet, vilket ökar

utsöndringen av kolesterol i gallan (3,4). Prevalensen ökar med stigande ålder. De som genomgår kolecystektomi för symtomatisk kolelitiasis är 8–15 % yngre än 60 år, jämfört med 15–60 % som är äldre än 60 år (4).

## **Riskfaktorer som bidrar till den ökande prevalensen av gallstenssjukdom**

Riskfaktorer för gallstenssjukdom kan delas in i två kategorier: **1. Icke modifierbara riskfaktorer** såsom kön vilket är en stor riskfaktor.

**Familjeanamnesen:** Om du har nära släktingar som har haft gallsten, ökar din risk för att drabbas av gallsten 2,2 gånger (1). **Ålder:** Prevalensen ökar med stigande ålder (4). **Etnicitet:** Vissa etniska grupper, amerikanska och europeiska kaukasiska populationer har en högre risk (5). **2. Modifierbara riskfaktorer** är fetma: som är en viktig riskfaktor för kolesterolgallsten (5). **Snabb viktninskning:** kraftig viktninskning (mer än 1,5 kg per vecka) ökar risken för gallsten (5). **Diabetes mellitus typ 2:** Personer med diabetes typ 2 har en ökad risk för gallsten (5). **Graviditet:** Graviditet ökar risken för gallsten, och risken ökar med antalet graviditeter (4). **Kolestas:** Graviditet, höga ryggmärgsskador, långvarig fasta med total parenteral näring och snabb viktninskning i samband med allvarliga kalori- och fettbegränsningar kan leda till kolestas, en blockering av gallgångarna, vilket kan öka risken för gallsten (5). **Hemolys:** Störningar av hemolys associerade med pigmentgallsten (4). **Lipidprofil:** Höga kolesterolnivåer kan öka risken för kolesterolgallsten (5). **Läkemedel:** Vissa läkemedel, som östrogen, klofibrat, hypolipidemiska läkemedel och somatostatinanaloger kan öka risken för gallsten (4). **Alkohol:** alkoholkonsumtion har visat sig vara omvänt associerad med risken för gallstenssjukdom. Måttligt alkoholintag kan minska risken för kolesterolgallstenssjukdom, men det finns flera studier som inte har lyckats hitta något sådant samband (4). **Sjukdomar** såsom metaboliskt syndrom, dyslipidemi, diabetes och insulinresistens/hyperinsulinemi förekommer ofta samtidigt vid

gallstenssjukdom. Kroniskt hepatit C-virus (HCV) infektion, levercirros och Crohns sjukdom kan också öka risken (5).

## **Symtom och komplikationer**

Gallsten eller biliär kolik förekommer hos cirka 10–20 % av vuxna men endast 1–3 % är symtomatiska patienter (7). Gallkolik är termen som används för smärta i gallblåsan som upplevs av en person med gallsten och utan öppen infektion runt gallblåsan. Vid ett gallstensanfall eller när gallstensslam blockerar den cystiska kanalen under gallblåsans sammandragning ökar spänning i gallblåsan dvs, att det blir en tryckökning i gången som gallstenen blockerar. Det är denna tryckökning som orsakar smärtan. Smärtan brukar avta efter 30–90 minuter när gallblåsan slappnar av och blockeringen släpper (2,4,6). Denna smärta uppstår typiskt som akut smärta i epigastriet eller den övre högra delen av buken och det kan eventuellt stråla ut mot ryggen och höger axel (1,4). Patienten kan ha svårt att ligga still, upplever oftast ingen sjukdomskänsla och feber brukar inte förekomma. Smärtorna försämras inte av rörelse och/eller defekation, smärtorna uppträder oftast på natten. Den kommer även ofta efter måltid, inte bara efter feta måltider. Smärtorna är vanligtvis konstanta, intensiva och molande. Anfallens intensitet varierar från milda till kraftiga och det förekommer ofta även illamående och kräkningar. Utlösande faktorer för gallstensanfall är läkemedel som opiater och östrogen, intag av viss mat som stora måltider, intag av fett eller ägg (1).

## **Behandling av biliär kolik**

Gallstensanfall kan behandlas med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs – NSAID (8).

NSAID har en lång historia som sträcker sig tillbaka till antiken. Aspirin var den första syntetiserade NSAID och introducerades på marknaden 1899. Verkningsmekanismen för NSAID upptäcktes på 1960-talet (9).

Den huvudsakliga verkningsmekanismen för NSAID är hämningen av enzymet cyklooxygenas (COX). Cyklooxygenas krävs för att omvandla arakidonsyra till tromboxaner, prostaglandiner och prostacykliner. De terapeutiska effekterna av NSAID tillskrivs bristen på dessa produkter vilket ger smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatoriska effekter (9).

Det finns två typer av COX-enzym: COX-1 och COX-2. COX-1 uttrycks kontinuerligt, i hela mag-tarmkanalen och spelar en roll för att upprätthålla slemhinnan i mag-tarmkanalen. COX-2 uttrycks inte i mag-tarmkanalen. COX-2 bildas under ett inflammatoriskt svar. Icke-selektiva NSAID hämmar både COX-1 och COX-2, vilket kan ge biverkningar såsom gastrointestinal blödning vid långtidsanvändning. COX-2-selektiva NSAID hämmar endast COX-2 och har en lägre risk för gastrointestinal blödning (11). Selektiva COX-2-hämmare har visat sig ha kardiovaskulära risker tex. öka risken för hjärtinfarkt. Forskning pågår för att utveckla nya NSAID med förbättrad säkerhetsprofil (8,9).

Orala tabletter och flytande form är de vanligaste administreringsvägarna för NSAID. Suppositorier och topikala NSAID finns också tillgängliga. Specifika NSAID kan också administreras parenteralt; till exempel intravenöst eller intramuskulärt (10,11).

Vid gallstensanfall rekommenderar regionerna olika NSAID-preparat. Region Stockholm rekommenderar i förstahand naproxen 500 – 750 mg peroralt alternativt injektion ketorolak 10–30 mg intramuskulärt (IM), injektion diklofenak 75 mg intramuskulärt eller suppositorier diklofenak 50–100 mg i andra hand (12). Region Skåne och Östergötland rekommenderar diklofenak 75 mg intramuskulärt eller suppositorier 100 mg

x 1 (13,14). Västra Götalandsregionen rekommenderar injektion ketorolak 10–30 mg intramuskulärt, och diklofenak 50–75 mg intramuskulärt i andra hand (15).

I och med att det inte finns någon konsensus nationellt kring vilken NSAID som bör vara förstahandsval vid smärtlindring hos patienter med gallstensanfall är det av intresse att sammanställa det aktuella kunskapsläget genom en kartläggande litteraturöversikt.

## **Syfte/frågeställning**

### **Syfte**

Syftet med denna studie är att kartlägga aktuellt forskningsläge om effekten av NSAIDs på smärtlindring vid gallstensanfall.

### **Frågeställningar**

1. Hur ser det aktuella forskningsläget ut gällande effekten av NSAID på smärta vid gallstensanfall?
2. Framkommer det att någon av de två vanligaste NSAID- diklofenak eller naproxen- är mer effektiv på smärta vid gallstensanfall?
3. Framkommer det något i litteraturen gällande vilket administrationssätt som är bäst exempelvis per os, rektalt eller intramuskulär injektion?

# Metod

## Studiedesign

Denna studie är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey, O'Malley (2005) enligt stegen nedan (16).

Identifiering av forskningsfrågan. Därefter identifiering av relevanta studier genom sökning i databaserna PubMed och Cochrane Library från de senaste 24 åren med särskilda söktermer. Urval av studier enligt inklusions- och exklusionskriterier. Ett kartläggande formulär utvecklades och användes för att extrahera data från varje studie. Insamling, sammanfattning och rapportering av resultat. Det görs ingen systematisk kvalitetsgranskning av inkluderade studier.

## Urval

Vetenskapliga artiklar med följande kriterier

Inklusionskriterier:

1. Studiemetoder: RCT, metaanalys, systematisk översikt eller observationsstudier. Patienter med bekräftad diagnos av gallstensanfall (biliär kolik), behandling med NSAID bland annat naproxen eller diklofenak i valfri dos och administreringsform.
2. Årtal: 2000–2024.
3. Kön och ålder: båda könen och ålder över 18 år.
4. Geografi: hela världen.
5. Vårdform: primärvård och slutenvård.

Exklusionskriterier:

1. Studier som inkluderar både uretärkolik och gallstensanfall.
2. Studier ej tillgängliga i fulltext.
3. Studier som saknar eller oklarheter kring etiskt godkännande
4. Andra faktorer:
  - a. Kolelitiasis-relaterade komplikationer såsom akut  
kolecystit, gulsot, kolangit och akut pankreatit.
  - b. Historia av peptisk ulcussjukdom.
  - c. Allergi eller överkänslighet mot NSAID eller andra  
smärtstillande medel.
  - d. Graviditet.

## **Datansamling och analys**

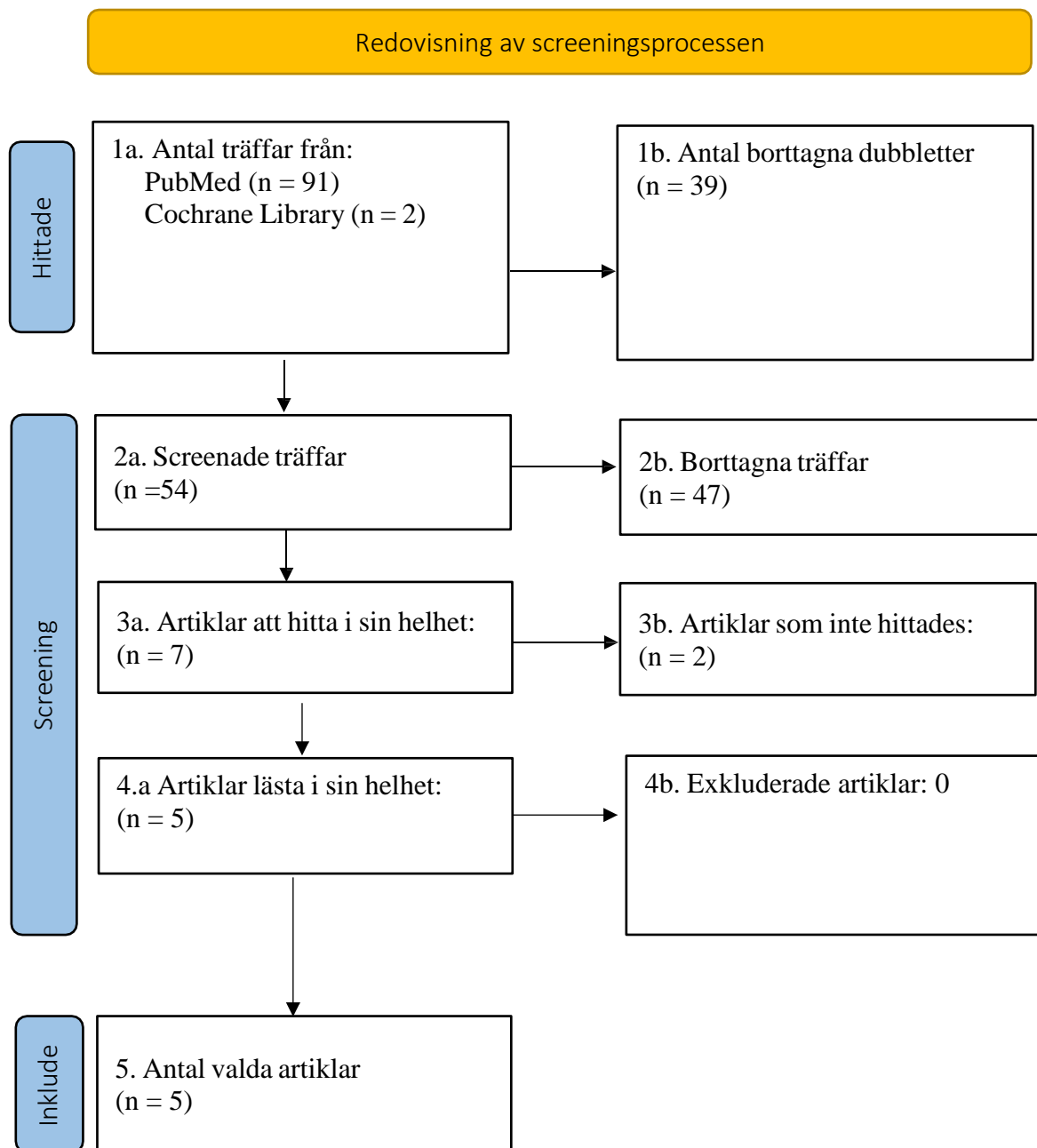
En söksträng etablerades genom flera pilotsökningar med stöd av en vetenskaplig bibliotekarie. De slutgiltiga sökningarna genomfördes i databaserna PubMed och Cochrane Library den 2024-02-20. Den söksträng som användes var: (“NSAID” OR “anti-inflammatory agents non-steroidal” OR “Diclofenac” OR “Naproxen”) AND (“Biliary colic” OR “Biliary Calculi” OR “Cholelithiasis” OR “Gallstones” OR “Gallbladder pain”). Sökträffarna granskades sedan och selekterades utifrån på förhand definierade inklusions- och exklusionskriterier.

## **Etik i inkluderade studier**

Det behövdes ingen etikprövning för denna studie då den baserade sina resultat på redan befintlig litteratur. Det gjordes en genomgång av inkluderade artiklar utifrån ett etiskt perspektiv.

## Resultat

Sökningen i Pubmed gav 91 träffar och i Cochrane Library gav 2 träffar, av dessa var 39 dubletter. Av sammanlagt 54 artiklar selekterades 47 bort då de utifrån rubrik och sammanfattning inte överensstämde med inklusionskriterierna, samt två artiklar där fulltexten inte var tillgänglig. Kvar stod fem artiklar som samtliga återfanns i fulltext på engelska, alla dessa uppfyllde kriterierna och inkluderades i denna litteraturöversikt. (8,17–20), se figur 1.



Figur 1 – redovisning av datainsamling och selektion av artiklar. Från Prisma Flow Diagram.

Den strukturerade sökningen i de två databaserna PubMed och Cochrane Library genererade totalt fem studier (se Fig 1). Artiklarna fördelade sig på två systematiska översikter (8, 18), en metaanalys (17), en systematisk översiktsbild (Systematic Review Snapshot) (19) och en prospektiv observationsstudie (20). se tabell 1.

**Tabell 1-Översikt av inkluderande artiklar**

Ref.	Studiedesign	Population, antal deltagare	Behandling	Resultat
<b>1. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. World J Gastroenterol. 2016;22(16). (8)</b>	Systematisk översikt av tolv randomiserade kliniska prövningar (RCT) uppfyllde deras fördefinierade granskningsprotokollkriterier för analys	N = 828 18–86 år. 24% av deltagare var män Alla personer togs in på akutmottagningar för akut gallsmärta.	416 fick NSAID och 412 fick placebo, spasmolytiska läkemedel eller opioider	NSAID-läkemedel gav en signifikant lägre andel deltagare utan fullständig smärtlindring, NSAID-läkemedel visade bättre smärtkontroll än spasmolytiska läkemedel Ingen skillnad i andelen deltagare utan fullständig smärtlindring när vi jämförde NSAID-läkemedel med opioider, Ingen av de inkluderade studierna rapporterade allvarliga biverkningar.
<b>2. Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(12). (17)</b>	Meta-analys av elva randomiserade kliniska prövningar (RCT) uppfyllde deras fördefinierade granskningsprotokollkriterier för analys	N = 1076 18–86 år. 268 män och 808 kvinnor patienter som går på akutmottagningar med symtom på gallkolik	Behandling med NSAID jämfördes med ingen behandling, placebo eller behandling med andra läkemedel (d.v.s. opioider och spasmolytika), oavsett schema eller administreringsväg.	Hos patienter med gallkolik är NSAID förstahandsbehandlingen eftersom de kontrollerar smärta med samma effekt av opioider och minskar signifikant andelen patienter med allvarliga komplikationer.
<b>3. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. World J Gastrointest Surg. 2016;8(10). (18)</b>	Systematisk litteraturoversikt Sex randomiserade kontrollerade prövningar, 1 icke-randomiserad prövning och 1 metaanalys inkluderades i denna översikt.	N = 867 Uppgifter om ålder samt andelen manliga och kvinnliga deltagare var ej tillgängliga. *	Behandling med NSAID spasmolytiska läkemedel opioider eller placebo	NSAID-läkemedel är effektiva vid behandling av gallkolik, inte bara när det gäller symptomkontroll utan även sjukdomsprogression. Effektiviteten av NSAID-läkemedel är överlägsen i termer av färre antal doser och längre verkningstid jämfört med andra smärtstillande medel.
<b>4. Long B, April MD. Are Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Efficacious in Relieving Biliary Colic Pain? Ann Emerg Med. 2017;70(6). (19)</b>	Systematisk översiktsbild (Systematic Review Snapshot) av Fraquelli M, Casazza G, Conte D, et al. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic (review). Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD006390	N = 828 18–86 år. Alla personer togs in på akutmottagningar för akut gallsmärta.	Behandling med NSAID spasmolytiska läkemedel opioider eller placebo.	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel är fördelaktiga för att hantera gallkoliksmärta jämfört med placebo. Ingen skillnad hittades i smärtlindring när icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel jämfördes med opioider.
<b>5. Johnston MJ, Fitzgerald JE, Bhangu A, Greaves NS, Prew CL, Fraser I. Outpatient management of biliary colic: a prospective observational study of prescribing habits and analgesia effectiveness. Int J Surg. 2014;12(2). (20)</b>	En prospektiv observationsstudie	N = 203 48 män och 155 kvinnor 97 patienter var äldre än 50 år 71 patienter var i åldern 31–50 år 35 patienter var i åldern 18–30 år  Alla personer togs in på akutmottagningar för akut gallsmärta.	Paracetamol 1 g, Co-codamo 30/500 mg, Co-codamo 8/500 mg, Ibuprofen 200 mg, Ibuprofen 400mg, Buscopan 20 mg Tramadol 50–100 mg, Diklofenak 50–75 mg, Dihydrocodeine 30 mg, Pethidine tab, Morfin oralt	I denna studie var NSAID (specifikt Diclofenac och Ibuprofen) den mest effektiva smärtlindringen för patienter med svår smärta**. I avsaknad av kontraindikationer för deras användning kan utbildning av läkare eller vägledning som betonar fördelarna med NSAID-preparat potentiellt minska symptomatisk sjukhuspresentation och inläggningar för gallkolik.

Förkortningar: NSAID= Non-steroid anti-inflammatory drugs.

\* 527 av 1394 deltagare uteslöts från analysen på grund av behandling med ursodeoxycholic acid (UDCA).

\*\* Det framgår inte om någon specifik NSAID var mest effektiv, utan jämförelsen är mellan NSAID som grupp och opioider.

## **En systematisk översikt: Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel för gallkolik (8).**

En interventionsöversikt för att bedöma fördelarna och skadorna av NSAID hos personer med gallkolik analyserade tolv randomiserade kliniska prövningar (RCT). Fem studier använde placebo: Brogini 1984 (Diklofenak 75mg IM och placebo); Lundstam 1985 (Diklofenak 50mg IM och placebo); Magrini 1985 (Ketoprofen 200 mg IV, ASA 1,8 g IV och placebo); Akriviadis 1997 (Diklofenak 75mg IM och placebo); Goldman 2001 (Diklofenak 75mg IM, Papaverine 80mg IM och placebo). Fyra studier använde opioider: Camp 1992 (Flurbiprofen 150mg IM, Hyoscine 20mg IV och Pentazocine 30mg IM); Dula 2001 (Ketorolac 60mg IM och Meperidin 1,5mg/kg IM); Henderson 2002 (Ketorolac 30mg IV och Meperidin 50mg IV); Olsen 2008 (Ketorolac 30mg IV och Butorphanol 1mg IV). Och fyra studier använde spasmolytiska läkemedel i kontrollgruppen: Grossi 1986 (Diklofenak 75mg IM, Scopolamine 20mg IM och Glukagon 1mg IM); Camp 1992 (Flurbiprofen 150mg IM, Hyoscine 20mg IV och Pentazocine 30mg IM); Al Waili 1998 (Tenoxicam 20mg IV och Hyoscine 20mg IV); Kumar 2004 (Diklofenak 75mg IM och Hyoscine 20mg IM). I en av de inkluderade studierna jämfördes NSAID med både opioider och spasmolytiska läkemedel (Camp 1992), se tabell 2. Det fanns ingen dödlighet i någon av studierna, och ingen rapporterade livskvalitet. Resultaten visade att NSAID signifikant minskade gallsmärta jämfört med placebo och spasmolytiska läkemedel. Det fanns ingen skillnad i andelen deltagare utan fullständig smärtlindring vid jämförelse mellan NSAID och opioider. NSAID minskade också signifikant kolelithiasis-relaterade komplikationer (t.ex. akut kolecystit, akut pankreatit, gulsot, kolangit) jämfört med placebo och spasmolytiska läkemedel. En studie som jämförde NSAID med opioider fann ingen signifikant skillnad i komplikationer mellan behandlingarna. Ingen av studierna rapporterade större biverkningar. Sju av tolv studier rapporterade mindre biverkningar; i två av dessa studier

observerades inga biverkningar, medan mindre händelser rapporterades i de övriga fem studierna (8).

## **En metaanalys: icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel vid gallkolik (17).**

Metaanalysstudien syftade till att bedöma de potentiella fördelarna i termer av både smärtkontroll och minskning av komplikationer samt de potentiella skadorna av NSAID hos patienter med gallkolik. Metaanalysen inkluderade elva randomiserade kliniska prövningar, och preparaten som användes i dessa studier är desamma som i den tidigare studien (8), eftersom alla studier i denna metaanalys (17) även ingår i den systematiska översikten (8). Slutsatsen är att NSAID är förstahandsbehandling för patienter med gallkolik, då de kontrollerar smärta med samma effektivitet som opioider och signifikant minskar andelen patienter som utvecklar allvarliga komplikationer. Emellertid kan bristen på högkvalitativa RCT-studier och den konsekventa heterogeniteten bland studierna delvis försvaga dessa resultat (17).

## **En systematisk översikt: Akut smärtbehandling vid symptomatisk kolelithiasis (18).**

Denna översikt granskar bevisen för effektiviteten av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och andra analgetika vid smärthantering av gallkolik samt deras roll i att förebygga utvecklingen av komplikationer. Sex randomiserade kontrollstudier, en icke-randomiserad prövning och en metaanalys inkluderades i denna översikt. Två av dessa studier uppfyller inte våra inklusionskriterier. Dock kvarstod en studie som använde placebo: Akriviadis 1997 (Diklofenak 75mg IM och placebo), tre studier som använde opioider: Dula 2001 (Ketorolac 60mg IM och Meperidin 1,5mg/kg IM); Henderson 2002 (Ketorolac 30mg IV och Meperidin 50mg IV); Olsen 2008 (Ketorolac 30mg IV och Butorphanol 1mg IV), en studie som använde spasmolytiska läkemedel i kontrollgruppen: Kumar 2004 (Diklofenak 75mg IM och Hyoscine 20mg IM), och en metaanalys (Basurto Oña et al Gastroenterol Hepatol 2008). Slutsatsen är att denna litteraturgenomgång visade att NSAID såsom Diklofenak 75 mg IM, Ketorolac 30 mg IV eller Ketorolac 60 mg IM är säkra och effektiva för smärtkontroll vid gallkolik, och minskar sannolikheten för ytterligare komplikationer jämfört med opioider och spasmolytiska läkemedel (18).

## **En systematisk översiktsbild: Är icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel effektiva för att lindra smärta vid gallkolik? (19).**

Denna kliniska översikt är en del av Annals' Systematic Review Snapshot (SRS) serien (8). Metaanalysen baserades på 12 randomiserade kontrollerade studier med totalt 828 patienter. Studierna jämförde icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) med placebo, opioider och spasmolytiska läkemedel. Smärtlindring mättes vanligtvis med VAS (Visuell Analog Skala) eller liknande bedömningsverktyg. I studierna ingick följande

NSAID: Diklofenak 50–75 mg IV, Ketoprofen: 200 mg IV, Tenoxicam IV och Indometacin: Administrerat intravenöst eller rektalt.

De jämförda grupperna var: NSAID vs. Placebo, där NSAID visade sig vara effektiva för att lindra smärta vid gallkolik jämfört med placebo, NSAID vs. Opioider, där ingen signifikant skillnad i smärtlindring mellan NSAID och opioider noterades och slutligen, NSAID vs. Spasmolytiska läkemedel, där urvalsstorleken var för liten för att dra definitiva slutsatser om skillnaderna mellan NSAID och spasmolytiska läkemedel (19).

## **Hantering av gallkolik på poliklinik: En prospektiv observationsstudie av förskrivningsvanor och effektivitet av smärtlindring (20)**

Denna studie syftade till att utvärdera effektiviteten av orala smärtstillande medel vid gallsten samt att utforska läkares förskrivningsvanor i primärvården. Författarna utformade ett frågeformulär baserat på den information som behövs för att beräkna Biliary Symptom Score (BSS) (21). Frågeformuläret registrerade information om både receptbelagda och receptfria läkemedel och gjorde ingen åtskillnad mellan dem. Patienter ombeddes att betygsätta sin smärta på en visuell analog skala (VAS) (22). Slutsatserna visar att NSAID (Diklofenak och Ibuprofen) var den mest effektiva smärtlindrande behandlingen för patienter med svår smärta. Vid brist på kontraindikationer kan läkarutbildning eller riktlinjer som framhäver fördelarna med NSAID tänkas minska symtomatiska sjukhusbesök och inläggningar för gallkolik. Det fanns ingen konsensus inom allmänläkargruppen gällande lämplig förskrivning för gallkolik; de tenderade att initialt förskriva antingen NSAID eller svaga opioider, vilket stämde överens med resultaten från patienternas frågeformulär (20).

**Tabell 2-Översikt av inkluderade studier i metaanalysen (17) /systematiska översikten (18, 19), och Cochrane-översikten (8).**

Ref.	Studiedesign	Population, antal deltagare	Behandling	Resultat
<b>1. Akriviadis et al. Gastroenterology 1997 (8,17,18)</b>	Randomiserad kontrollerad studie	n =53 Ålder (medelvärde) 58 år  Group I (n=27) (NSAID)  Group II (n=26) (placebo)	Diklofenak 75 mg i.m.  Placebo: saltlösning	Överlägsna smärtlindrande resultat från användning av diklofenak Kolelithiasis-relaterade komplikationer var signifikant lägre hos deltagare i diklofenakgruppen Inga biverkningar observerades och rapporterades i de två grupperna.
<b>2. Al Waili et al. Eur J Med Res 1998 (8,17)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n =32 Ålder (medelvärde) 47 år  Group I (n=16) (Tenoxicam)  Group II (n=16) (Hyoscine)	Tenoxicam 20 mg i.v.  Hyoscine 20 mg i.v.	Överlägsna smärtlindrande resultat från användning av Tenoxicam Kolelithiasis-relaterade komplikationer var signifikant lägre hos deltagare i Tenoxicamgruppen Läkemedelsrelaterade biverkningar observerades inte i studien.
<b>3. Basurto Oña et al Gastroenterol Hepatol 2008 (18)</b>	Systematisk översikt och metaanalys			NSAID-läkemedel är förstahandsvalet för symtomkontroll och förbättring av prognos
<b>4. Brogini et al. BMJ 1984 (8,17,18)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n = 30 Ålder (medelvärde) 46 år  Group I (n=14) (NSAID)  Group II (n=16) (placebo)	Diklofenak 75 mg i.m. Placebo: saltlösning	Överlägsna smärtlindrande resultat från användning av diklofenak Kolelithiasis-relaterade komplikationer observerades och rapporterades inte. Inga biverkningar observerades och rapporterades i de två grupperna.
<b>5. Camp et al. Med Clin (Barc) 1992 (8,17)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n =84 Group I (n=30) (Flurbiprofen) Ålder (medelvärde) 51,6 år  Group II (n=25) (Hyoscine) Ålder (medelvärde) 51,4 år  Group III (n=29) (Pentazocine) Ålder (medelvärde) 53,7 år	Flurbiprofen 150 mg i.m.  Hyoscine 20 mg i.v. Pentazocine 30 mg i.m.	Intramuskulärt flurbiprofen var mer effektivt och generellt bättre tolererat än pentazocin och hyoscinbutylbromid.  Läkemedelsrelaterade biverkningar observerades i de tre grupperna
<b>6. Dula et al. J Emerg Med 2001 (8,17,18)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n = 30 Group I (n=16) (Ketorolac) Ålder (medelvärde) 42,5 år  Group II (n=14) (Meperidin) Ålder (medelvärde) 40,6 år	Ketorolac 60 mg i.m.  Meperidin 1,5 mg/kg i.m.	Smärtlindringen var likvärdig mellan ketorolac och meperidin, utan någon signifikant skillnad. Kolelithiasis-relaterade komplikationer var lägre hos deltagare i ketorolacgruppen.

<b>7. Goldman et al. Dig Dis Sci 1989 (8,17)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n =60 Group I (n=20) (Placebo) Ålder (medelvärde) 61 år  Group II (n=20) (Papaverin) Ålder (medelvärde) 58 år  Group III (n=20) (Diclofenak) Ålder (medelvärde) 65 år	Placebo: saltlösning  Papaverin 80 mg i.m.  Diclofenak 75 mg i.m.	Överlägsna smärtlindrande resultat från användning av diklofenak Deltagare som behandlades med placebo och papaverin fick komplikationer, men ingen av deltagarna i diklofenakgruppen fick några komplikationer under observationsperioden. Studien rapporterade inga data om biverkningar.
<b>8. Grossi et al. Curr Ther Res 1986 (8,17)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n =45 Group I (n=16) (Diclofenak) Ålder (medelvärde) 43,2 år  Group II (n=15) (Skopolamin) Ålder (medelvärde) 56,1 år  Group III (n=14) (Glukagon) Ålder (medelvärde) 53,2 år	Diclofenak 75 mg i.m. Skopolamin 20 mg i.m Glukagon 1 mg i.m.	Brist på smärtlindring observerades mer hos Skopolamingruppen och Glukagongruppen Inga gallstensrelaterade komplikationer rapporterades. Alla tre behandlingarna orsakade en signifikant minskning av systoliskt blodtryck.
<b>9. Henderson et al. J Emerg Med 2002 (8,17,18)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n = 324 Group I (n=175) (Ketorolac) Ålder (medelvärde) 36 år  Group II (n=149) (Meperidin) Ålder (medelvärde) 34 år.	Ketorolac 30 mg mg i.v  Meperidin 50 mg i.v	Jämförbar smärtlindrande effekt men färre biverkningar från Ketorolac Dåsighet var den vanligaste biverkningen,observerades mer hos petidingruppen. Illamående och yrsel var signifikant vanligare i petidingruppen än i ketorolacgruppen.
<b>10. Kumar et al. ANZ J Surg 2004 (8,17,18)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n = 72 Group I (n=36) (NSAID) Ålder (medelvärde) 41,9 år  Group II (n=36) (Hyoscine) Ålder (medelvärde) 40,7 år	Diklofenak 75 mg i.m.  Hyoscine 20 mg i.m.	Snabb symtomlindring med Diklofenak och lägre frekvens av komplikationer.
<b>11. Lundstam et al. Curr Ther Res 1985 (8,17)</b>	Randomiserad klinisk prövning med parallellgruppsdesign	n =47 Group I (n=25) (Diklofenak) Ålder (medelvärde) 52 år  Group II (n=22) (placebo) Ålder (medelvärde) 48 år	Diklofenak 50 mg i.m. Placebo: saltlösning	Överlägsna smärtlindrande resultat från användning av diklofenak Kolecystit var en komplikation i båda grupperna En signifikant minskning av systoliskt blodtryck noterades i båda grupperna
<b>12. Magrini et al. Curr Med Res Opin 1985 (8)</b>	Randomiserad kontrollerad studie	n =60  Group I (n=20) (ketoprofen)  Group II (n=20) (ASA)  Group III (n=20) (placebo) Endast grupp 1 och grupp 3 beaktades i denna granskning.	ketoprofen 200 mg i.v  lysine acetylsalicylate, 1.8 g i.v.  placebo 10 mL i.v	Överlägsna smärtlindrande resultat från användning av Ketoprofen och ASA Alla behandlingar tolererades väl. En signifikant minskning av systoliskt blodtryck noterades i både Ketoprofen och ASA.

<b>13. Olsen 2008 et al. A Emerg Med 2002 (8,18)</b>	Randomiserad kontrollerad studie	n = 46 Group I (n=23) (Ketorolac) Ålder (medelvärde) 42,5 år  Group II (n=23) (Butorphanol) Ålder (medelvärde) 40,6 år	Ketorolac 30 mg mg i.v.  Butorphanol 1 mg i.v.	Båda medlen gav rimlig symtomlindring.
--	-------------------------------------	---	--	--

## Sammanfattning av resultat

Sammanfattning av resultaten visade att NSAID som användes i de tolv studierna inkluderade diklofenak 50 mg intramuskulärt en gång, diklofenak 75 mg intramuskulärt fem gånger, ketoprofen 200 mg intravenöst en gång, ketorolac 60 mg intramuskulärt en gång, ketorolac 30 mg intravenöst två gånger, flurbiprofen 150 mg intramuskulärt en gång, samt tenoxicam 20 mg intravenöst en gång. I observationsstudien användes diklofenak 50–75 mg oralt och ibuprofen 200–400 mg oralt som NSAID (8, 17–20).

## Diskussion

Denna scoping review syftar till att kartlägga effekten av NSAID som smärtlindring vid gallstensanfall. Av totalt 93 granskade studier har fem studier inkluderats, bestående av en systematisk översikt (8), en metaanalys (17), ytterligare två systematiska översikter (18, 19), och en prospektiv observationsstudie (20).

## Effekt av NSAID på smärtlindring

Resultaten visar att NSAID är effektiva för att lindra smärta vid gallkolik. Tolv randomiserade kliniska prövningar (RCT) analyserades, och dessa visade att NSAID signifikant minskar gallsmärta och relaterade

komplikationer jämfört med placebo och spasmolytika (8,17–20). Till exempel visade en metaanalys av Colli et al. (2012) att NSAID minskade gallsmärta och komplikationer lika effektivt som opioider, men med en lägre förekomst av allvarliga biverkningar (17). En systematisk översikt av Fraquelli et al. (2016) bekräftar att NSAID ger likvärdig smärtlindring jämfört med opioider utan att öka risken för allvarliga biverkningar (8). Dessa resultat gör NSAID till en lämplig förstahandsbehandling vid gallkolik.

## **Jämförelse med andra behandlingar**

NSAID kan ibland vara lika effektiva som opioider för smärtlindring. Detta kan delvis bero på att smärta vid gallstensanfall ofta har en inflammatorisk komponent som NSAID hanterar väl tack vare sina antiinflammatoriska egenskaper. Dessutom kan NSAID verka avslappnande på glatt muskulatur, vilket bidrar ytterligare till smärtlindring vid tillstånd som involverar muskelspasmer (8). I flera studier, inklusive den prospektiva observationsstudien rekommenderas NSAID som förstahandsbehandling på grund av deras effektiva smärtlindring och färre biverkningar jämfört med opioider och andra analgetika (20).

## **Administrationssätt och kliniska implikationer**

Intramuskulär administrering är den vanligaste metoden för att ge NSAID i akuta vårdssituationer, men intravenös administrering används också. En observationsstudie visade att även oral administrering av diklofenak och ibuprofen kan vara effektiv (8,20). Den vanligare användningen av intramuskulär administrering kan bero på dess snabbare effekt, sjukhusets protokoll, eller för att patienter ofta lider av illamående eller kräkningar. Denna scoping review identifierade dock inga studier som direkt jämförde olika administrationssätt (t.ex. oral, rektal, eller intramuskulär) eller

specifika NSAID-preparat. Detta utgör ett viktigt kunskapsgap och ett förslag på framtida forskning.

## **Konsekvenser för vården**

Resultaten från denna översikt kan ha betydande konsekvenser för både patienter och vårdgivare i Sverige. Eftersom NSAID har visat sig vara effektiva för att minska gallsmärta och är jämförbara med opioider, men utan de biverkningar som ofta är förknippade med opioider användning, kan detta leda till förändringar i behandlingspraxis på akutmottagningar. Minskad användning av opioider kan i sin tur minska risken för beroende och förbättra patientsäkerheten. På samhällsnivå kan en sådan förändring också leda till lägre kostnader och en minskning av opioid relaterade biverkningar och missbruk. Dessutom, i avsaknad av kontraindikationer för NSAID, kan utbildning av läkare och riktlinjer som framhäver fördelarna med NSAID bidra till att minska antalet symtomatiska sjukhusbesök och inläggningar för gallkolk.

## **Kunskapsluckor**

Trots att denna scoping review visar att NSAID är effektiva för smärtlindring vid gallstensanfall, finns det flera områden där ytterligare forskning behövs för att fylla kunskapsluckor. En betydande lucka är avsaknaden av studier som direkt jämför olika administrationssätt för NSAID, såsom oral, rektal, intramuskulär och intravenös administrering. Eftersom de flesta nuvarande studier fokuserar på intramuskulär administrering i akuta vårdsituationer, är det oklart om andra administrationssätt kan vara lika effektiva.

En annan kunskapslucka är jämförelsen mellan olika NSAID-preparat, såsom diklofenak, ketorolac och naproxen. Även om flera studier visar att NSAID generellt är effektiva för att lindra smärta vid gallstensanfall, saknas specifik evidens som jämför effektiviteten och säkerhetsprofilen mellan

dessa preparat. Sådan information är viktig för att kunna fastställa det mest effektiva och säkra läkemedelsvalet för patienter.

## **Konklusion**

Denna scoping review visar att NSAID är effektiva för att lindra smärta vid gallstensanfall. Intramuskulär administrering är den vanligaste metoden i akuta vårdsituationer, men det saknas studier som direkt jämför olika administrationssätt, såsom oral, rektal eller intravenös. Dessutom hittades inga studier som specifikt jämförde effekten mellan olika NSAID-preparat, som diklofenak och naproxen, eller som utvärderade användningen av naproxen vid gallstensanfall.

## Referenser

1. Waardenburg R. Gallstenssjukdom och akut kolangit [Internet]. Medibas – Kunskapsstöd för hälso- och sjukvårdspersonal. 2024. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://medibas.se/handboken/kliniska-kapitel/mage-tarm/tillstand-och-sjukdomar/gallvagar/gallstenssjukdom-och-akut-kolangit>
2. Johnston M, Fitzgerald JE, Bhangu A, Greaves NS, Prew CL, Fraser I. Outpatient management of biliary colic: A prospective observational study of prescribing habits and analgesia effectiveness. *Int J Surg* [Internet]. 2014 Feb 1;12(2):169–76. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919113011254?via%3Dihub>
3. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol* [Internet]. 2016 Jun 13;6(3):1549-77. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347902/>
4. Douglas M Heuman M. Gallstones (cholelithiasis) [Internet]. Medscape; 2023 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview#a5>
5. Pak M, Lindset G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs* [Internet]. 2016;39(4):297-309. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8802735/>
6. Lee BJH, Yap QV, Low JK, Chan YH, Shelat VG. Cholecystectomy for asymptomatic gallstones: Markov decision tree analysis. *WJCC* [Internet]. 2022 Oct 16;10(29):10399–412. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9602237/>

7. Sigmon DF, Dayal N, Meseeha M. Biliary Colic [Internet]. StatPearls – NCBI Bookshelf. 2023. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430772/>
8. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. World J Gastroenterol [Internet]. 2016;22(16):3924-3932. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.3924. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006390.pub2/full>
9. Rao P, Knaus EE. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. JPPS [Internet]. 2008 Sep 20;11(2):81. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/4128/3358>
10. Macintyre P, Rowbotham D, Walker S. Clinical Pain Management Second Edition: Acute Pain [Internet]. Google Books. CRC Press; 2008 [cited 2024 May 27]. Available from: [https://books.google.se/books?hl=en&lr=&id=CLcsngfC9gQC&oi=fnd&pg=PA201&dq=nsaid%2Broute%2Bof%2Badministration&ots=RA6Xl65mZ3&sig=0p0x8nXeLK3AE\\_1i6QyMJxIbyyo&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.se/books?hl=en&lr=&id=CLcsngfC9gQC&oi=fnd&pg=PA201&dq=nsaid%2Broute%2Bof%2Badministration&ots=RA6Xl65mZ3&sig=0p0x8nXeLK3AE_1i6QyMJxIbyyo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
11. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
12. Region Stockholm. Gallsten [internet]. Stockholm-Gotland: Region Stockholm; 1996 [uppdaterad Mars 2023; cited 2024-05-12]. Hämtad från: <https://www.viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/gallsten>

13. Region Skåne. Gallstenssjukdom [internet]. Skåne: Region Skåne; 2021 [uppdaterad 2023-09-14; cited 2024-05-12]. Hämtad från: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/mag-och-tarmsjukdomar/ako/gallstenssjukdom/>
14. Region Östergötland. Gallstenssjukdom [internet]. Linköping: Region Östergötland; 2020 [uppdaterad 2023-01-04; cited 2024-05-12]. Hämtad från: <https://vardgivare.regionostergotland.se/vgw/kunskapsstod/publikationer-kunskapsstod/gallstenssjukdom>
15. Skaraborgs Sjukhus. Rutin [internet]. Västra Götalandsregionen: Skaraborgs Sjukhus; 2022 [uppdaterad 2022-07-18; cited 2024-05-12]. Hämtad från: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/skas9710-1396384072-11/surrogate/Akut%20omh%c3%a4ndertagande%20av%20patienter%20med%20gall-%20och%20njursten.pdf>
16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*. 2005;8(1):19-32.
17. Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1370-8.
18. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(10):713-8.
19. Long B, April MD. Are Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Efficacious in Relieving Biliary Colic Pain? *Ann Emerg Med*. 2017;70(6):822-4.

20. Johnston MJ, Fitzgerald JE, Bhangu A, Greaves NS, Prew CL, Fraser I. Outpatient management of biliary colic: a prospective observational study of prescribing habits and analgesia effectiveness. *Int J Surg*. 2014;12(2):169–76.
21. Gani JS, Oakes LH. Biliary symptom scoring as a method of selecting patients for cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 2000;70(9):644–8.
22. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17(1):45–56.

