KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT

Smertebehandling med stærke opioider

- til voksne cancerpatienter i palliativt forløb

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. november 2015 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
2. juni 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. august 2023

INDEKSERING
Smerter, sanseindtryk, kræft, smertebehandling, palliation, opioider

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Valg af opioid 2
Administration af opioider 2
Skift mellem og kombination af opioider 3
Leversvigt og nyresvigt 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 8
Valg af opioid 8
Administration af opioider 13
Skift mellem og kombination af opioider 17
Leversvigt og nyresvigt 20
4. Referencer 22
5. Metode 25
6. Monitorering 29
7. Bilag 30
8. Om denne kliniske retningslinje 162

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Anbefalinger er pr. 31. maj 2022 fortsat vurderet gældende og revisionsdatoen er udsat til august 2023.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Valg af opioid

1. **Morfin, oxycodon, hydromorfon og transdermal fentanyl kan alle anbefales til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter. Metadon bør kun anvendes af læger, der har erfaring med dette lægemiddels særlige farmakokinetiske profil (B)**

2. **Ved gennembrudssmerter skal hurtigtvirkende opioid (eksempelvis oral morfin eller oral transmucosal fentanyl) anvendes (A)**

3. **Ved hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter bør intravenøs morfin eller nasal fentanyl anvendes (A)**

4. **Depotmorfin og hurtigtvirkende morfin kan anvendes til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter (B)**

Administration af opioider

5. **Hos cancerpatienter med moderate til stærke smerter kan titrering med depotmorfin eller titrering med hurtigtvirkende oral morfin anvendes ligeværdigt i forhold til analgetisk effekt og bivirkninger (B)**

6. **Hos cancerpatienter med behov for akut smertelindring (indenfor minutter til timer) kan intravenøs titrering med morfin med fordel anvendes fremfor oral titrering med morfin. Ved titrering med begge løsninger skal patienter have adgang til hurtigvirkende opioid ved behov (B)**

7. **Hos cancerpatienter med stærke smerter, hvor peroral opioid ikke er muligt, kan alternative administrationsformer anvendes (subkutan, intravenøs transdermal eller rektal) (B)**

8. **Behandling med epidural eller intrathecal opioid alene eller i kombination med lokal anæstesi eller klonidin eller dexamethason kan overvejes hos patienter, der ikke opnår tilstrækkelig analgetisk effekt eller har intolerable bivirkninger ved behandling med systemiske opioider (B)**

Skift mellem og kombination af opioider

9. **Der er ikke tilstrækkelig evidens til at kunne formulere anbefalinger for opioid skift. Deskriptive, kliniske studier viser, at opioidskift er en mulighed hos kræftpatienter med svære smerter og/eller bivirkninger (C)**

10. **Ved skift mellem opioider kan følgende omregningsfaktorer anvendes (D):**

Skift	Ratio	Validitet
Oral morfin til transdermal buprenorfin	75:1	lav
Oral morfin til transdermal fentanyl	100:1	høj
Oral morfin til oral oxycodon	1,5:1	høj
Oral morfin til oral hydromorfon	5:1	lav
Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj
Oral morfin til metadon#	5-10:1	-

#Specialistopgave.

11. **Alle patienter skal vurderes individuelt. Det er specielt relevant ved skift til metadon. Konverteringsratioen ved skift mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er mere sikker ved lave doser end ved høje doser (B)**

12. **Ved opioidskift på grund af uacceptable bivirkninger, men god smertelindring, anses det for god klinisk praksis at sætte startdosis lavere end beregnet ud fra**

den ækvianalgetiske ratio og herefter titreres dosis i henhold til det kliniske respons (D)

13. **Kombination af flere depotopioider kan ikke på nuværende anbefales (D)**

Leversvigt og nyresvigt

14. Opioidbehandling bør/kan/skal anvendes med stor forsigtighed og monitorering hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR< 30 ml/min) da evt. skadevirkninger for nuværende er uvist (D)

15. Ved nyresvigt tilrådes, at opioider generelt anvendes med forsigtighed, og at man anvender opioider, som har lav forekomst af aktive metabolitter (eksempelvis fentanyl) (D)

2. Introduktion

Baggrund

Smertedefinition

Smerte er en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse forbundet med aktuel eller truende vævsskade eller beskrives i lignende vendinger (1).

Smerteoplevelsen er afhængig af såvel fysiske som psykiske, sociale og åndeligt/eksistentielle faktorer. Dette betegnes som totalsmerte, et begreb, der er defineret Dame Cecily Saunders (2).

Definition af gennembrudssmerter

Forbigående smertegennembrud på baggrund af en relativt velkontrolleret smertetilstand med en adækvat døgndækkende opioidbehandling (3,4).

Opioiders effekt på cancersmerter

Opioider kaldes også morfika. Opioider er lægemidler, som har analgetisk effekt ved at binde sig til opioidreceptorer. Opioidreceptorer (my, delta, kappa) findes mange steder i nervesystemet især i hjernen langs akvædukten og i medullas baghorn, men også i perifert inflammeret væv.

Tumorrelaterede smerter har en betydelig inflammatorisk komponent og er ofte blandet nociceptive og neuropatiske (5).

Opioider er traditionelt førstevalg ved smertebehandling af cancerpatienter.

Ud over smertelindring har opioider også bivirkninger såsom: Kvalme, mundtørhed, nedsat tarmmotilitet, urinretention, sedation, respirationsdepression, pupilkontraktion, eufori/dysfori, hallucinationer, svedtendens og hudkløe.

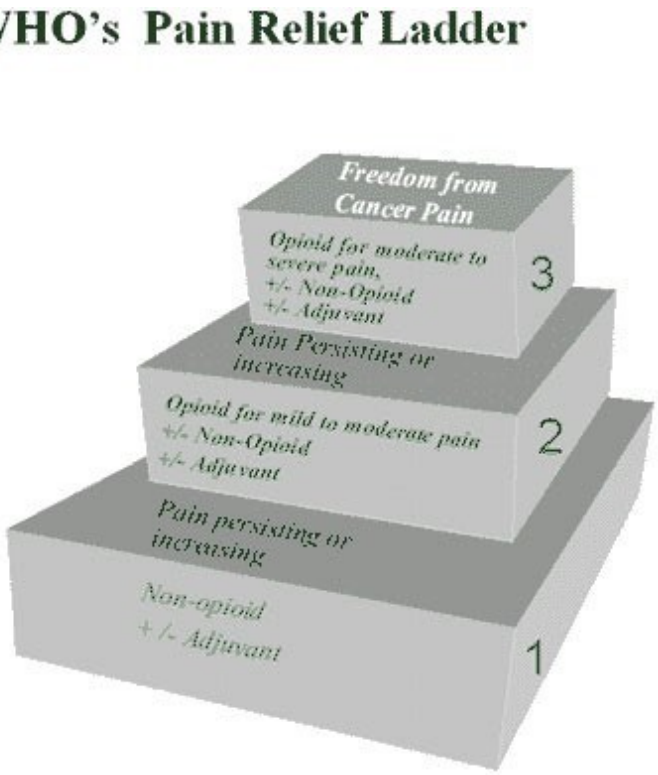
Naloxon er en ren opioidantagonist, som ophæver såvel analgetisk effekt som bivirkninger til et indgivet opioid.

Et vigtigt forhold ved behandling med opioider er fysisk afhængighed med abstinenser ved pludselig ophør af behandlingen. Et andet problem er risiko for psykisk afhængighed med risiko for opioidmisbrug, hvor lægemidlet anvendes af patienten til at opnå sedation eller eufori. Endelig ses toleransudvikling, hvor patienten får behov for større og større doser for at opnå samme effekt (6).

De senere år er man i tiltagende grad blevet opmærksom på forskellige langtidseffekter af morfika herunder påvirkning af immunsystemet og det reproduktive system samt ikke mindst hæmning af hjernens kognitive funktioner (7).

Problemstilling
WHO`s analgetiske trappe blev internationalt anerkendt i 1996, som et behandlingsprincip i anvendelsen af opioider til patienter med cancersmerter (8). I WHO's smertetrappe deles den medikamentelle behandling ind i non- opioider, opioider og adjuverende analgetika, figur 1.

Figur 1. WHO´s Pain Relief Ladder.



Det anslås, at op mod 80% af cancerpatienter med smerter kan behandles med tilfredsstillende resultat efter dette princip (3).

Komplekse palliative cancerpatienter anser ofte smerter som det mest plagsomme problem, og smerter er et af de hyppigst forekommende symptomer i denne patientgruppe (9).

I en artikel fra 2011 beskrev DA Marcus cancersmerters epidemiologi: højest forekomst af smerter ved hoved-halscancer ca. 70%, hyppigere hos patienter < 65 år. Smerter påvirker livskvaliteten negativt, medfører nedsat funktion samt psykiske følgetilstande, som reduceres ved smertebehandling (10).

Gutgsell opgjorde i 2003 forekomsten af smerter hos 141 cancerpatienter, der blev henvist til palliativ behandling. Han fandt, at 71% havde haft smerter i måneden op til henvisning, og at de anvendte analgetika regimer ikke fulgte anerkendte guidelines. Smerterne var moderate til stærke hos 73% af patienterne (11).

Internationale retningslinjer for behandling af cancersmerter
I Europa har EAPC (European Association of Palliative Care) fulgt op på WHO's anbefalinger, specielt vedrørende opioider, med retningslinjer og rekommandationer i 1996 og 2001.

En omfattende evidensbaseret opdatering af disse guidelines er udkommet i 2011 (4). Disse guidelines danner baggrund for denne nationale retningslinje. Indeværende retningslinje tager udgangspunkt i 16 anbefalinger fra EAPC, idet de fokuserede spørgsmål udspringer af de tilhørende systematiske reviews. Retningslinjen er blevet opdateret med den nyeste evidens på området siden udgivelsen af den europæiske guideline, og har således til formål at kunne understøtte den kliniske praksis i Danmark på et evidensbaseret grundlag.

Følgende opioider er medtaget i retningslinjen: buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin og oxycodon.

Opioider, der ikke er inkluderet i denne retningslinje:
- Ketogan er ikke medtaget i retningslinjen, da brugen af lægemidlet er stærkt aftagende i klinisk praksis.
- Tapentadol er ikke medtaget i retningslinjen, da lægemidlet ikke indgik i EAPC-retningslinjer fra 2011.
- Tramadol og kodein er ikke medtaget, da de er svagt virkende opioider (WHO trin II).

Formål
Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Det specifikke formål med retningslinjen er at skabe evidensbaserede anbefalinger for opioidbehandling afcancersmerter i specialiseret palliativ indsats i Danmark, således at patienterne får sufficient og ensartet smertebehandling.

Patientgruppe
Denne retningslinje omhandler opioid-smertebehandling af kræftpatienter i specialiseret palliativt forløb med moderate til stærke cancersmerter.

Målgruppe for brug af retningslinjen
Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Mere specifikt er retningslinjen målrettet læger inden for den specialiserede palliative indsats.

3. Grundlag

Valg af opioid

1. **Morfin, oxycodon, hydromorfon og transdermal fentanyl kan alle anbefales til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter. Metadon bør kun anvendes af læger, der har erfaring med dette lægemiddels særlige farmakokinetiske profil (B)**

2. **Ved gennembrudssmerter skal hurtigtvirkende opioid (eksempelvis oral morfin eller oral transmucosal fentanyl) anvendes (A)**

3. **Ved hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter bør intravenøs morfin eller nasal fentanyl anvendes (A)**

4. **Depotmorfin og hurtigtvirkende morfin kan anvendes til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Et opioid versus et andet opioid (anbefaling 1)

1. *Hvilken evidens er der for, at ét stærkt virkende opioid (morfin, hydromorfon, oxycodon, metadon, fentanyl, og buprenorfin) reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre stærkt virkende opioider hos voksne patienter med cancersmerter?*

Oral morfin versus andre opioider

Wiffen et al. (2013) har i et systematisk Cochrane review med 62 RCT studier med i alt 4241 kræftpatienter med smerter undersøgt analgetisk effekt af oral morfin. Seksten af de inkluderede studier undersøgte smertelindrende effekt ved behandling med morfin versus andre opioider (7 studier: oxycodon, 2 studier: hydromorfon, 5 studier: transdermal fentanyl, 2 studier: metadon). I de 36 studier inkluderet i reviewet, hvor der var redegjort for smerteintensitet, opnåede mere end 90% af patienterne smertelindring svarende til ingen eller lette smerter (VAS≤30) ved behandling med oral morfin. I de inkluderede studier i reviewet varierede de daglige doser af morfin fra 25 mg til 2000 mg med et gennemsnit på 100-250 mg og med behandlingsvarighed fra 2 til 14 dage. Der blev ikke fundet forskel i effekt af oral morfin sammenlignet med andre stærke opioider. Der er ikke redegjort for forskel i forekomst af bivirkninger i de inkluderede studier, der sammenligner oral morfin med andre opioider. Reviewet inkluderede en del firmasponsorerede studier. Endvidere er der tale om en blandet

cancerpopulation, og en del studier havde studiepopulationer på under 100 patienter. Effektopgørelserne i de inkluderede studier varierede, hvorfor det ikke var muligt at lave en metaanalyse (23) [Ia].

Caraceni et al. (2011) har i et systematisk review med 18 studier med i alt 2053 kræftpatienter med moderate til stærke smerter sammenlignet behandling med oral morfin vs. andre orale/transdermale opioider. Der blev ikke fundet forskel på analgetisk effekt og bivirkninger for morfin sammenlignet med andre opioider (12) [Ia].

Hydromorfon versus andre opioider
Pigni et al. har i et systematisk review fra 2010 evalueret effekt og bivirkninger af hydromorfon. Målgruppen var cancerpatienter. Der var inkluderet 13 randomiserede og ikke-randomiserede studier med i alt 1208 patienter. Syv studier sammenlignede hydromorfon med andre opioider(fem med morfin, et med oxycodon, og et med fentanyl og buprenorfin). De fleste af undersøgelserne var af lav kvalitet og pga. heterogenitet kunne man ikke lave en metaanalyse. Det konkluderes, at hydromorfon har analgetisk effekt og bivirkninger svarende til morfin og oxycodon. Ligeledes viste et ikke- randomiseret studie ingen forskel i analgetisk effekt mellem hydromorfon og hhv. fentanyl og buprenorfin (13) [Ia].

I et dobbelblindet RCT fra 2014 af Yu et al. sammenlignes hydromorfon og oxycodon med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger blandt 260 kinesiske kræftpatienter med stærke smerter. Gennemsnitlig dosis i vedligeholdelsesfasen (28 dage) var 16,0 mg for hydromorfon og 38,5 mg for oxycodon. Studiet viste, at der ikke var forskel mellem de to analgetika i forhold til reduktion i smerteintensitet, forbrug af p.n., og bivirkninger. Ca. 1/3 af patienterne havde gastrointestinale bivirkninger (24) [Ib].

Oxycodon versus andre opioider
I et systematisk Cochrane review af Schmidt-Hansen et al. fra 2015 med 17 RCT studier (n=1390 patienter) er der undersøgt den analgetiske effekt og forekomsten af bivirkninger af oxycodon hos voksne cancerpatienter med smerter. Meta-analyser af gennemsnitlig forskel i smerte-intensitet viste ingen forskel mellem oxycodon og andre stærke opioider inklusiv morfin. Der var endvidere ingen forskel i forekomst af bivirkninger. De inkluderede studier blev vurderet til at være af lav kvalitet (25) [Ia].

Metadon versus andre opioider
I et systematisk review af Cherny (2011) er der undersøgt analgetisk effekt af metadon oralt eller parenteralt sammenlignet med placebo eller andre opioider til patienter med moderate til stærke smerter. Der indgik fire RCT studier i reviewet, hvor af de tre af studierne var på cancerpatienter. Der indgik i alt 265 patienter i de tre studier. Cherny konkluderer, at der ikke blev fundet forskel i analgetisk effekt af metadon sammenlignet med morfin eller transdermal fentanyl til smertebehandling af cancerpatienter. Endvidere konkluderer Cherny et al., at der ikke er konsistent evidens for, at metadon har færre bivirkninger end andre opioider (16) [Ia].

I et systematisk Cochrane review af Nicholson, 2007, som inkluderede 9 RCT studier med i alt 459 cancerpatienter med smerter blev metadon sammenlignet med andre opioider med hensyn til reduktion i smerteintensitet, bivirkninger, compliance, patienttilfredshed og livskvalitet. Som følge af studiernes

forskellighed var det ikke muligt at lave meta- analyser. Det konkluderes i reviewet, at der overordnet set ikke var forskel i analgetisk effekt og forekomst af bivirkninger mellem metadon og morfin. Ved stratificering for neuropatiske smerter fandtes heller ingen forskel i effekt. Der var flere dropouts pga. bivirkninger ved længere end 28 dages behandling i metadongruppen. Det fremhæves i reviewet, at den lange og varierende halveringstid af metadon kan medføre risiko for akkumulering til toksiske niveauer. I konklusionen blev det tilrådet, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling (26) [Ia].

I et prospektiv observations-studie [III] af Reddy et al., 2010 undersøgteman QTc interval hos 100 cancerpatienter i behandling med metadon median 23 mg/døgn, range 3-90 mg. EKG med måling af QTc interval blev foretaget før samt 2,4,6 og 8 uger efter metadonstart. Resultaterne viste, at 28/100 havde forlænget QTc før metadonstart, dog ingen over 500 ms. En af 64 patienter havde forlænget QTc (>500 ms) efter 2 uger behandling med metadon. Ingen havde arytmier. Konklusion i studiet var, at ved døgndoser under 100 mg metadon ses ikke forlænget QTc som følge af metadon (27) [III].

Transdermal fentanyl versus andre opioider
Hadley et al. publicerede i 2013 et systematisk Cochrane review om transdermal fentanyl. Reviewet inkluderede ni randomiserede studier, hvoraf kun ét studie var dobbeltblindet. Der indgik 1244 kræftpatienter med smerter i studierne: 600 patienter blev behandlet med transdermal fentanyl, 382 med peroral morfin, 36 med metadon og 221 med paracetamol plus kodein. Den metodiske kvalitet af de inkluderede studier blev bedømt til at være lav. I reviewet konkluderes det, at de inkluderede studier indikerede, at den analgetiske effekt af transdermal fentanyl var sammenlignelig med morfin. En metanalyse, der inkluderede 484 patienter viste mindre forekomst af obstipation ved fentanyl sammenlignet med morfin (OR 0.61 95% CI 0,47 - 0,78). Imidlertid var studierne, der indgik i meta-analysen af lav metodisk kvalitet. Der var ikke tilstrækkelige data til at foretage analyser på andre bivirkninger end obstipation (28) [Ia].

Konklusionerne er i overensstemmelse med Tassinari's systematiske review fra 2011 (EAPC review) [Ia] (15), og hvoraf tre af de fire inkluderede artikler også er indeholdt i reviewet af Hadley 2013 (28).

Transdermal buprenorfin versus andre opioider
I et systematisk Cochrane review af Schmidt-Hansen et al. 2015 med 19 RCT studier (n=1421) er der undersøgt den analgetiske effekt og forekomsten af bivirkninger af buprenorfin hos kræftpatienter med smerter. I studier, der sammenlignede analagetisk effekt og bivirkninger af buprenorfin med andre opioider var der divergerende resultater. Det konkluderes i reviewet, at evidensen var af meget lav kvalitet, og det er svært at sige, hvor buprenorfin passer ind i behandlingen af cancersmerter med stærke opioider (29) [Ia].

Et deskriptivt studie af Apolone 2009 inkluderede 1801 cancerpatienter med smerte, hvoraf 257 af patienterne modtog buprenorfin ved baseline. Isamme studie indgik 325 patienter, som fik svage analgetika ved baseline. Heraf skiftede 141 til buprenorfin og 184 til et andet step III opioid. Der sås ikke forskel i analgetisk effekt mellem de to grupper (30) [III].

Sammenfatning
Studier, der sammenligner effekt af stærkt virkende opioider er af varierende metodisk kvalitet. Der er således svag evidens for, at der ikke er forskel i analgetisk effekt mellem de stærkt virkende opioider hos cancerpatienter med moderate til stærke smerter (12,13,23,25,28), med undtagelse af transdermal buprenorfin, hvor der ikke foreligger tilstrækkelig evidens til at kunne vurdere, hvor dette opioid kan have anvendelse fremfor andre stærke opioider (15,29). Metadon har sammenlignelig analgetisk effekt med andre stærke opioider, men det tilrådes, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling (16,26).

Der er endvidere svag evidens for, at der ikke er forskel i bivirkninger mellem de stærkt virkende opioider (12,13,24,25,28). En metaanalyse antyder, at forekomsten af obstipation er mindre hos patienter, der har fået transdermal fentanyl sammenlignet med morfin, men de inkluderede studier er af lav metodisk kvalitet (28).

Ét opioid vs. andre opioider og/eller placebo til gennembrudssmerter (anbefaling 2 og 3)

2. *Hvilken evidens er der for, at ét opioid har større effekt på gennembrudssmerter og/eller giver færre bivirkninger end andre opioider og/eller placebo hos voksne patienter med cancersmerter?*

Et systematisk Cochrane review fra 2013 af Zeppetella et al. inkluderede 15 RCT studier med 1699 cancerpatienter med gennembrudssmerter og i behandling med mere end 60 mg morfinækvivalenter per døgn. Zeppetella et al. udførte en række metaanalyser:

1. Oral transmucosal fentanyl vs. placebo
   a. Ifølge tre metaanalyser baseret på henholdsvis 6, 7 og 7 studier reducerede oral transmucosal fentanyl gennembrudssmerter signifikant mere end placebo ved henholdsvis 10 (0.39 [95% CI: 0.27, 0.52]), 15 (0.49 [95% CI: 0.35, 0.62]) og 30 (0.92 [95% CI: 0.75, 1.09]) minutters opfølgning.

2. Oral transmucosal fentanyl vs. oral morfin
   a. Ifølge en metaanalyse baseret på to studier var der ikke signifikant forskel i smertereduktion ved 15 minutters opfølgning af transmucosal fentanyl og oral morfin (0.37 [95% CI: 0.00, 0.73]).
3. Intranasal vs. oral transmucosal fentanyl
   a. Ifølge to studier reducerede intranasal fentanyl spray smerter signifikant bedre end oral transmucosal fentanyl citrat ved henholdsvis 10 (1.19 [95% CI: 1.15, 1.23]) og 15 (1.43 [95% CI: 1.38, 1.48]) minutters opfølgning.

4. Oral transmucosal fentanyl vs. intravenøs morfin
   a. Ifølge et studie med 25 patienter var der ikke signifikant forskel i smertereduktion ved 15 minutters opfølgning af oral transmucosal fentanyl og intravenøs morfin (0.80 [95% CI: 0.00,

1.60]).

Der var sædvanligvis milde og acceptable bivirkninger og de alvorlige hændelser, der var, mentes at skyldes underliggende sygdom (31) [Ia].

Shimoyama et al. (2015a) har i et RCT med 51 cancerpatienter undersøgt sublingual fentanyl i høj og lav dosis versus placebo (dobbeltblindet) og oral morfin (ikke-blindet). Studiet viste en signifikant bedre analgetisk effekt ved både høj og lav dosis sublingual fentanyl sammenlignet med placebo (p<0,001 og p=0,014). Endvidere blev der observeret samme analgetiske effekt og bivirkningsfrekvens af subligual fentanyl i forhold til oral morfin ved ratio 1:50 (lavdosis), men flere bivirkninger ved ratio 1:25 (højdosis). Der blev anvendt pn-doser på op til 20 mg morfin (32) [Ib].

Shimoyama et al. (2015b) har i et RCT på 42 cancerpatienter med gennembrudssmerter undersøgt titrering af sublingual fentanyl tablet til optimale doser (ikke-blindet). Der var 37 patienter, der gennemførte denne del af studiet, og 90,5% af patienterne fandt frem til den optimale dosis efter median tre dage og mediant fire dosisforsøg. Herefter randomiseres patienterne til enten den individualiserede optimale dosis sublingual fentanyl eller placebo (dobbeltblindet). Studiet viste, at både 30 og 60 minutter efter administration var der en signifikant analgetisk effekt af sublingual fentanyl (p<0.001) i forhold til placebo. Bivirkninger blevikke opgjort i forhold til placebo (33) [Ib].

Kosugi et al. (2014) har i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret RCT med 72 cancerpatienter undersøgt analgetisk effekt og bivirkninger af fentanyl buccal tabletter til behandling af gennembrudssmerter. Der var signifikant bedre analgetisk effekt efter 30 minutter sammenlignet med placebo. Der blev ikke fundet korrelation mellem effektiv dosis af fentanyl buccal tablet og døgndækkende opioid dosis (34) [Ib].

Novotna et al. (2014) har i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret RCT studie undersøgt analgetisk effekt og bivirkningsprofil af sublingual fentanyl citrat til behandling af gennembrudssmerter hos 78 opioid-behandlede cancer patienter. Studiet viste, at efter 6 minutter (p=0.02) og frem til 60 minutter (p<0.0001) var der et signifikant større fald i smerteintensitet sammenlignet med placebo (35) [Ib].

Kamboj et al. (2014) har i et dobbelblindet RCT med 20 patienter vist, at hurtigtvirkende doser af oxycodon eller morfin (pn-doser svarende til morfinækvivalent over 30 mg i gennemsnit) sammenlignet med placebo hos cancerpatienter i højdosis opioidbehandling ikke signifikant påvirkede hukommelsen (ordpar-test) (36) [Ib].

Mercadante et al. har i et ikke-blindet RCT fra 2012 set på anvendelsen af buccal fentanyl til patienter i opioidbehandling med mere end 60 mg morfinækvivalenter pr. døgn. Mercadante et al. undersøgte, om der var forskel på en titrering af dosis for fentanyl til gennembrudssmerter (gruppe T) og en dosis beregnet ud fra døgndosis af fast opioid (gruppe P). Der var ikke signifikant forskel på reduktion af smerteintensitet i de to grupper. I en subgruppe-analyse blandt patienter, der fik oral morfinækvivalenter på >120 mg/dag, var der signifikant flere patienter, der oplevede en smertereduktion på >50% i gruppe P end T (p=0.040). Der var signifikant større brug af PN medicin i gruppe T ved første episode af

gennembrudssmerter (p<0.0005). Der var ikke signifikant forskel på bivirkninger og patienttilfredshed mellem gruppe T og P, hverken blandt hele populationen eller i subpopulationen (37) [Ib].

Sammenfatning
Transmucosal fentanyl til gennembrudssmerter er sammenlignet med placebo og med morfin. Der er bedre analgetisk effekt sammenlignet med placebo, men ikke forskel i analgetisk effekt og bivirkninger ved sammenligning med oral morfin. Smertelindring indtræder hurtigere ved intranasal fentanyl sammenlignet med oral morfin, men ikke ved sammenligning med intravenøs morfin. Der er ikke sammenhæng mellem døgndosis opioid og effektiv dosis af transmucosal fentanyl, dog viser et RCT studie, at ratio mellem subligual fentanyl og oral morfin på 1/50 er lige så effektiv og giver færre bivirkninger end en ratio på 1/25.

Depotopioid vs. hurtigtvirkende opioid (anbefaling 4)

3. *Hvilken evidens er der for, at depotopioid reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end hurtigtvirkende opioid hos voksne patienter med cancersmerter?*

Wiffen et al. (2013) har i det ovenfor nævnte systematiske Cochrane review beskrevet 15 RCT studier med i alt 500 kræftpatienter med smerter (studiepopulationer bestående af 16 til 73 patienter), hvor man undersøgte den analgetiske effekt af depotmorfin versus hurtigvirkende morfin. Elleve af de 15 studier var crossover-studier, som viste, at der ikke var forskel i smertelindring mellem depotmorfin versus hurtigvirkende morfin (23) [Ia].

Der er til denne retningslinje ikke identificeret studier, der har undersøgt den analgetiske effekt af andre opioiders depotformulering versus hurtigvirkende formulering hos cancerpatienter.

Administration af opioider

5. **Hos cancerpatienter med moderate til stærke smerter kan titrering med depotmorfin eller titrering med hurtigtvirkende oral morfin anvendes ligeværdigt i forhold til analgetisk effekt og bivirkninger (B)**

6. **Hos cancerpatienter med behov for akut smertelindring (indenfor minutter til timer) kan intravenøs titrering med morfin med fordel anvendes fremfor oral titrering med morfin. Ved titrering med begge løsninger skal patienter have adgang til hurtigvirkende opioid ved behov (B)**

7. **Hos cancerpatienter med stærke smerter, hvor peroral opioid ikke er muligt, kan alternative administrationsformer anvendes (subkutan, intravenøs transdermal eller rektal) (B)**

8. **Behandling med epidural eller intrathecal opioid alene eller i kombination med lokal anæstesi eller klonidin eller dexamethason kan overvejes hos patienter, der ikke opnår tilstrækkelig analgetisk effekt eller har intolerable bivirkninger ved behandling med systemiske opioider (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Én titreringsmetode vs. andre titreringsmetoder (anbefaling 5 og 6)

4. *Hvilken evidens er der for, at én titreringsmetode reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre titreringsmetoderhos voksne patienter med cancersmerter?*

I et systematisk review af Klepstad et al. fra 2011 med 15 studier omhandlende voksne patienter med moderate til stærke cancersmerter indgik 13 deskriptive studier og 2 RCT'er (n=63 og n=40). Det ene RCT undersøgte på 63 patienter titrering af morfin intravenøst versus hurtigvirkende morfintablet. Resultaterne viste hurtigere indsættende smertelindring ved intravenøs end ved peroral titrering, og sammenlignelig effekt efter 24 timer. Det andet RCT var dobbeltblindet (n=40), og viste, at titrering med hurtigvirkende morfin peroralt versus depotmorfin peroralt ikke medførte nogen forskel med hensyn til effekt og bivirkninger (14) [Ia].

Sammenfatning:
Der er svag evidens for, at intravenøs titrering med morfin medfører hurtigere analgetisk effekt sammenlignet med oral titrering med morfin.

Der er endvidere svag evidens for, at oral titrering med depotmorfin og hurtigtvirkende morfin er sammenlignelige med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger.

Én administrationsform vs. andre administrationsformer (anbefaling 7 og 8)

5. *Hvilken evidens er der for, at peroralt opioid reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre administrationsformer (subkutan, intravenøs, transdermal, transmucosal, rektal eller spinal (epidural/intrathecal) hos voksne patienter med cancersmerter?*

Radbruch et al. 2011 har i et systematisk review undersøgt, om der er et effektivt alternativ, når oral administration ikke er muligt, og om én administrationsform er mere effektiv end andre. Der blev inkluderet 18 studier med 674 patienter i reviewet, herunder både RCT studier og ikke- randomiserede studier. Følgende administrationsformer blev sammenlignet (nogle studier sammenlignede mere end to administrationsformer):

- Subkutan versus intravenøs infusion (n=4)
- Subkutan versus rektal (n=2)
- Subkutan versus transdermal (n=6)
- Intravenøs versus andre administrationsformer (n=12)

Størstedelen af de inkluderede studier undersøgte effekten af morfin, men der blev også undersøgt andre opioider såsom hydromorfon, oxycodon, metadon, fentanyl, buprenorfin, diamorfin, sufentanil og ketobemidon.

Det konkluderes, at de inkluderede studier indikerer, at subkutan administration af opioider er et effektivt alternativ, når oral behandling ikke er mulig. Endvidere konkluderes det, at der ikke er fundet signifikant forskel i analgetisk effekt og bivirkninger mellem de forskellige alternative administrationsformer (19) [Ia]. I et prospektivt observationsstudie af Lasheen et al. (2010) blandt 106 voksne kræftpatienter med smerte blev skift fra IV til oral morfin i ratioen 1:3 undersøgt. Ca. 80% skiftede med succes ved ratio 1:3. Disse havde ikke bivirkninger og var smertedækkede. 20% havde brug for en anden mængde morfin for smerte eller bivirkninger dvs. de endte med en anden ratio enten en højere eller lavere (38) [III].

Spinal administrationsform
I et systematisk review af Kurita et al., 2011 om spinal (epidural/intrathecal) administration af opioider til patienter med cancersmerter indgik 44 artikler, heraf 9 RCT'er med i alt 424 inkluderede patienter, som alle havde cancersmerter, der ikke kunne behandles med systemisk opioid. I 5 ud af de 9 studier blev spinalt opioid sammenlignet med andre administrationsformer. Metaanalyse kunne ikke gennemføres pga. studiernes forskellighed.

- I et RCT blev peroral morfin (n=10, 24-480 mg/d) sammenlignet med epidural morfin (n=20, 2-800 mg/d). Der var ikke forskel i analgetisk effekt. I epiduralgruppen sås færre bivirkninger.
- I et overkrydsningsforsøg, hvor 10 patienter først fik subkutan morfin (372 mg/seneste 4 timer) og derefter epidural morfin (106 mg/de seneste 4 timer), sås ingen forskel i effekt og bivirkninger.
- Implanterbare intrathecale systemer (IDDS) med opioid og adjuverende analgetika var undersøgt overfor "comprehensive medical management" (CMM) i 3 RCT studier (IDDS n=180, CMM n=208). Der blev ikke fundet signifikant forskel i analgetisk effekt mellem de to administrationsformer. I forhold til bivirkninger blev der i de tre studier fundet, at IDDS reducerede toxicitet med henholdsvis 50% , 55% og 66% overfor CMM som reducerede toxiciteten med 17%, 20% og 37%.

Endvidere blev effekten af spinalt opioid i kombination med adjuverende analgetika beskrevet i reviewet af Kurita et al.

- I et RCT blev der fundet bedre effekt af ved kombination af spinalt morfin og clonidin (n= 38) sammenlignet med morfin kombineret med placebo (n=47).
- I et andet RCT reducerede en blanding af intrathecal morfin/bupivakain (n=11) morfin dosis og brugen af supplerende oral morfin sammenlignet med morfin alene (n=9).

- Endvidere blev der observeret god analgetisk effekt i 10 (n=422) ikke- kontrollerede prospektive studier, der undersøgte effekten af spinalt opioid i kombination med adjuverende analgetika (lokal anæstetika eller klonidin).

Kurita et al. påpeger, at de inkluderede RCT'er har væsentlige metodiske svagheder, og der er således meget svag evidens (22) [Ia].

Kurita et al. har i et systematisk review fra 2015 (39) dels opdateret reviewet fra 2011, dels udvidet reviewet med studier, der undersøger analgetisk effekt af andre lægemidler administreret spinalt. Dette systematiske review indeholder ikke nye studier i forhold reviewet fra 2011 af Kurita et al., der er relevante for denne retningslinje.

Lauretti et al. 2013 har i et RCT studie med 72 cancerpatienter undersøgt analgetisk effekt og bivirkninger af epidural metadon +/- dexamethasone versus kontrolgruppe i forhold til p.n. forbrug af oral morfin. Studiet viste, at kontrolgruppen, dexamethasonegruppen, og gruppen, der fik 2,5 mg enkelt bolus epidural metadon bibeholdt forbrug af oral morfin på studiets første dag. Patienter, der fik 5 mg og 7,5 mg enkelt bolus epidural metadon genoptog behandling med oral morfin hhv. gennemsnitligt 3 og 5 dage efter.I gruppen, der modtog 7,5 mg epidural metadon suppleret med 10 mg dexamethasone, gik der gennemsnitligt 14 dage, før de genoptog behandling med oral morfin. Denne gruppe havde ligeledes signifikant bedre appetit og mindre fatigue, og gruppen, der kun fik dexamethasone havde også mindre fatigue. Derudover var der ikke forskel i bivirkninger mellem grupperne (40) [Ib].

Sammenfatning, administrationsformer
Studier omhandlende administrationsform, fortrinsvis med lavt evidensniveau, viser, at der ikke er forskel i analgetisk effekt og bivirkninger ved forskellige administrationsformer (subkutan, intravenøs, rektal og transdermal), når oral morfin ikke kan anvendes (19) [Ia].

Der er meget svag evidens for, at der ikke er forskel i analgetisk effekt mellem spinal indgift af morfin sammenlignet med andre administrationsformer. Der sås færre bivirkninger ved brug af implanterbare intrathecale systemer sammenlignet med konventionel smertebehandling (22). Et RCT viste endvidere bedre analgetisk effekt af epidural metadon kombineret med dexamethason end placebo (40) [Ib]. To RCT´er samt prospektive ikke-randomiserede studier, indikerer en bedre analgetisk effekt af spinal opioid, når det kombineres med lokal anæstetikum eller klonidin (22).

Skift mellem og kombination af opioider

9. Der er ikke tilstrækkelig evidens til at kunne formulere anbefalinger for opioid skift. Deskriptive, kliniske studier viser, at opioidskift er en mulighed hos kræftpatienter med svære smerter og/eller bivirkninger (C)

10. Ved skift mellem opioider kan følgende omregningsfaktorer anvendes (D):

Skift	Ratio	Validitet
Oral morfin til transdermal buprenorfin	75:1	lav
Oral morfin til transdermal fentanyl	100:1	høj
Oral morfin til oral oxycodon	1,5:1	høj
Oral morfin til oral hydromorfon	5:1	lav
Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj
Oral morfin til metadon#	5-10:1	-

#Specialistopgave.

11. Alle patienter skal vurderes individuelt. Det er specielt relevant ved skift til metadon. Konverteringsratioen ved skift mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er mere sikker ved lave doser end ved høje doser (B)

12. **Ved opioidskift på grund af uacceptable bivirkninger, men god smertelindring, anses det for god klinisk praksis at sætte startdosis lavere end beregnet ud fra den ækvianalgetiske ratio og herefter titreres dosis i henhold til det kliniske respons (D)**

13. Kombination af flere depotopioider kan ikke på nuværende anbefales (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Skift fra et stærkt opioid til et andet (anbefaling 9)

6. Hvilken evidens er der for, at skift fra et stærkt opioid til et andet reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end intet skift hos voksne patienter med cancersmerter?

Dale et al. (2011) har i et systematisk review med 11 prospektive studier omhandlende i alt 280 kræftpatienter beskrevet analgetisk effekt og bivirkninger ved skift fra et opioid til et andet. Der blev ikke fundet RCT studier, og studierne var af vekslende kvalitet, usammenlignelige og med lav evidens. Der var stor variation i valg af opioider og konverteringsratio. Årsag til skift var enten ukontrollerbare smerter eller bivirkninger. Syv af studierne viste reduktion i smerteintensitet på mere end 3 på VAS skala (0-10). Rapporteringen af bivirkninger før og efter skift var inkonsistent, men hos patienter med alvorlige bivirkninger var der hyppigt rapporteret signifikant forbedring. Et studie viste, at patienter i højdosis opioid behandling ikke havde effekt af opioidskift. Der er lav evidensstyrke pga. metodiske svagheder i studierne, og forfatterne konkluderer, at der mangler klar evidens for effekt af opioidskift med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger (17) [Ia].

Moksnes et al. (2011) har i et åbent RCT med 42 kræftpatienter med smerte og/eller bivirkninger undersøgt virkningen af to forskellige metoder til skift fra højdosis morfin/oxycodon til metadon. Gruppe 1: Stop and go (SAG) og gruppe 2: 3 dages strategi (3DS). Gruppe 1 seponerede morfin eller oxycodon på en gang og startede med fuld metadon dosis samtidig. Gruppe 2 aftrappede morfin eller oxycodon over 3 dage og øgede metadon tilsvarende over 3 dage. Studiet viste, at der ikke var signifikant forskel på smerte på dag 3. På dag 14 havde 3DS gruppen mindre smerte end SAG gruppen, men det var ikke signifikant. Der var flere alvorlige bivirkninger og dropouts i SAG gruppen. Ingen af grupperne havde signifikant fald i de bivirkninger, de havde inden opioidskift (41) [Ib].

Mercadante et al. (2012b) har i et prospektiv deskriptivt studie [III] undersøgt 19 patienter med fremskreden kræft som havde behov for opioidskift. De blev skiftet fra oxycodon til metadon ved ”Stop and go” metoden. Patienterne fik i gennemsnit inden opioid skift 306 mg (20-960 mg) oxycodon per døgn. Studiet viste, at der gik 3-4 dage i gennemsnit til patienterne oplevede stabil smertelindring. Der var signifikant smertereduktion fra skift til 24 timer efter skift, samt ved 48 timer og 72 timer efter skift. Ligeledes var der signifikant reduceret ’distress score’ ved hhv. 24, 48 og 72 timer efter skift. Ratio ved skift fra oxycodon til metadon på 3,3:1. En svaghed ved studiet er den meget lille studiepopulation (42) [III].

Oldenmenger et al. (2012) [III] har i et retrospektiv deskriptivt studie undersøgt 104 patienter med fremskreden kræft og manglende smertelindring. Undersøgelsen strakte sig over 6 år. Patienterne blev skiftet fra peroral opioid til kontinuerlig parenteral hydromorfon. Døgndosis morfin ækvivalenter før skift var median 600 mg og peroral døgndosis hydromorfon var 48 mg (60 mg peroral morfin svarer til 8 mg hydromorfon). Resultaterne viste, at 83 % opnåede smertelindring indenfor gennemsnitligt 5 dage. Den gennemsnitlige smerteintensitet faldt fra 5,4 til 2,4 ($p<0.001$). Tolv af de 104 patienter opnåede ikke tilstrækkelig smertelindring og/eller havde bivirkninger. Forfatterne konkluderede, at ved stor volumen opioid subkutant kan overvejes skift til hydromorfon, der er mere koncentreret (43) [III].

Lundorff et al. 2013 [III] har i et prospektivt åbent multicenterstudie med 18 patienter i højdosis opioidbehandling (150- 516 mg morfinækvivalenter) undersøgt skift til transdermal buprenorfin (52,5 – 140 µg/time). Efter skifte var der ingen ændring i smerteoplevelse, men signifikant nedsat fatigue og

forbedring i almen velbefindende. Det konkluderes, at det er muligt at skifte fra højdosis ren opioid agonist til transdermal buprenorfin uden at der ses antagonistiske effekter (44) [III].

Sammenfatning
I et systematisk review fra 2011 findes ingen RCT-studier (17). De 11 prospektive studier var af vekslende kvalitet. Forfatterne konkluderer, at der mangler klar evidens for effekt af opioidskift med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger. Et senere åbent RCT-studie sammenligner to forskellige metoder til at skifte fra et opioid til metadon. Studiet viser, at skift over en dag (stop and go) giver flere drops-outs og bivirkninger end skift over 3 dage (41). I et senere prospektivt studie (42) finder man imidlertid signifikant smertereduktion ved stop-and-go metoden ved skift fra oxycodon til metadon. Lundorff et al. beskrev i 2013 i et prospektivt åbent multicenterstudie, at skifte fra højdosis ren opioid agonist til transdermal buprenorfin var forbundet med nedsat fatigue og forbedring i almen velbefindende, og ingen ændring i smerteoplevelse (44).

Én konverteringsratio vs. andre konverteringsratioer (anbefaling 10, 11 og 12)

7. *Hvilken evidens er der for, at én konverteringsratio mellem opioider reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre konverteringsratioer hos voksne patienter med cancersmerter?*

Mercadante et al. (2011) har i et systematisk review med 31 studier (seks RTC'er med crossover-design, og 25 ukontrollerede, ikke-randomiserede prospektive kohorte-studier) blandt voksne kræftpatienter med cancersmerte undersøgt konverteringsratioer for skift mellem opioider i behandlingen af cancersmerter. Størstedelen af de inkluderede studier var ikke designet til at demonstrere ækvianalgetiske doser, og evidensen bag opstillede ratioer varierer betydeligt. Data tillader dog nogle anbefalinger for konverteringsratioer:

Skift	**Ratio**	**Validitet**
Oral morfin til transdermal buprenorfin	75:1	lav
Oral morfin til transdermal fentanyl	100:1	høj
Oral morfin til oral oxycodon	1,5:1	høj
Oral morfin til oral hydromorfon	5:1	lav
Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj
Oral morfin til metadon#	5-10:1	-

#Specialistopgave.

Alle patienter skal vurderes individuelt specielt relevant ved skift til metadon. Konverteringsratioen ved skift mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er mere sikker ved lave doser end

ved høje doser. Endvidere fremhæves det i reviewet, at ved opioidskift anbefaler de fleste eksperter en reduktion i den beregnede analgetiske dosis, uanset hvilken sekvens, der vælges, hvorefter der foretages re-evaluaringer med henblik på at justere opioid dosis. Dette er dog ikke blevet afprøvet i kliniske undersøgelser (18) [Ia].

Kawano 2011 et al. har i et prospektivt observationsstudie blandt 45 indlagte kræftpatienter undersøgt ratio ved skift fra IV morfin til fentanyl plaster.
Morfin til fentanyl ratioen var ved en start dosis morfin på 16 mg 28:1, ved en startdosis på 47 mg var ratioen 39:1 og ved en startdosis på 169 mg var ratioen 47:1 (45) [III].

Kombination af to opioider vs. dosisforøgelse (anbefaling 13)

8. *Hvilken evidens er der for, at kombination af to opioider reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end at øge dosis afét opioid hos voksne patienter med cancersmerter?*

Fallon et al. har i et systematisk review fra 2011 beskrevet to studier om kombination af stærke opioider. I det ene deltog 22 cancerpatienter i et randomiseret overkrydsningsforsøg, hvor den ene gruppe modtog depotmorfin alene og den anden gruppe modtag depotmorfin i kombination med depotoxycodon. P.n. doser af morfin var højere i gruppen, der fik depotmorfin alene sammenlignet med gruppen, der fik kombination. Kvalme og opkastning sås signifikant sjældnere i kombinationsgruppen. Det andet studie var en kohorte, hvor 5 ud af 14 patienter gennemførte. Der blev givet en kombination af transdermal fentanyl og en lille dosis metadon. Kombinationen medførte bedre smertelindring uden betydende bivirkninger. Forfatterne konkluderer, at begge studier havde metodologiske svagheder og blev vurderet til evidensgrad C og D. Der er således kun meget begrænset evidens til at understøtte samtidig brug af flere depotopioider (21) [Ia].

Leversvigt og nyresvigt

14. Opioidbehandling bør/kan/skal anvendes med stor forsigtighed og monitorering hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR< 30 ml/min) da evt. skadevirkninger for nuværende er uvist (D)

15. Ved nyresvigt tilrådes, at opioider generelt anvendes med forsigtighed, og at man anvender opioider, som har lav forekomst af aktive metabolitter (eksempelvis fentanyl) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Opioid vs. placebo ved nyresvigt (anbefaling 14)

9. *Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo blandt kræftpatienter med nyresvigt og cancersmerter (GFR <30 ml/min)?*

I et systematisk review om opioidbehandling hos kræftpatienter med nedsat nyrefunktion blev der inkluderet 15 studier: 8 prospektive og 7 retrospektive undersøgelser (ingen RCT studier) (20). Der blev fundet studier omhandlende morfin, oxycodon, fentanyl, hydromorfon. Som følge af lav metodisk kvalitet af de inkluderede studier, var det ikke muligt at udlede konklusioner om forskel i forekomst af bivirkninger og forgiftninger mellem opioider hos kræftpatienter med nedsat nyrefunktion. Der er ikke fundet evidens for akkumulation af aktive metabolitter ved morfinbehandling hos kræftpatienterne med nedsat nyrefunktion. I reviewet anbefales speciel forsigtighed ved morfinbehandling hos kræftpatienter med nedsat nyrefunktion baseret på data fra ikke-kræftpatienter.

Sammenfatning
Ingen studier vedr. kræftpatienter med nyresvigt (GFR< 30 ml/min) har tilstrækkelig kvalitet til at vurdere, om der er en forskel mellem forskellige opioider vedr. bivirkninger og forgiftninger. Ved nyresvigt skal alle opioider anvendes med forsigtighed.

Opioid vs. placebo ved leversvigt

10. *Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo blandt kræftpatienter med leversvigt og cancersmerter?*

Der er ikke identificeret studier, der beskriver bivirkninger/forgiftninger ved opioidbehandling af kræftpatienter med leversvigt, hvorfor der ikke er optillet anbefalinger for dette.

Bivirkninger af opioid til patienter med cancersmerter

Dette afsnit relaterer sig til det fulde punkt 3. Grundlag
I et systematisk Cochrane review af Wiffen et al. (2014) undersøgte man bivirkninger ved brug af opioider (morfin, fentanyl, oxycodon, og kodein)hos cancerpatienter. Der indgik 77 randomiserede studier med 5619 patienter. Konklusionerne var, at der ikke var direkte mål for bivirkningerne: påvirkning af bevidsthedsniveau, tørst og appetit i de inkluderede artikler. Forekomsten af øvrige bivirkninger var 25% for obstipation, 23% for somnolens, 21% for kvalme, 17% for tør mund, and 13% for opkast, anorexi and svimmelhed.
Forekomsten af svækkelse, diarre, søvnløshed, humørændringer, hallucinationer og dehydrering var 5 % eller mindre (46) [Ia].

4. Referencer

1. International Association for the Study of Pain (2012), http://www.iasp-pain.org/Taxonomy.
2. Saunders C. Nature and management of terminal pain. London, Dartman, Longman and Todd: Shotter EF ed Matters of Life and Death; 1970;15-26, p15.
3. Sjøgren P. Smerter. Kapitel 15 i Palliativ Medicin – en lærebog. København. Munksgaard 2015;217-35.
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68
5. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: Mechanisms of cancer- induced bone pain. Journal of Clinical Oncology 2014;32:1647-54.
6. Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L. Smerter. Baggrund, evidens, behandling. 3. udgave 2013.
7. Kurita GP, Sjøgren P, Ekholm O et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid treated cancer patients. A multinational study. J Clin Oncol 2011;29:1297-1303.
8. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2nd edition) Geneva: WHO 1996.
9. Strömgren AS, Goldschmidt D, Grønvold M et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: a study of feasibility and symptom epidemiology. Cancer 2002;94:512-20
10. Marcus DA. Epidemiology of cancer pain. Curr Pain Headache Rep 2011;15:231-4.
11. Gutgsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. American Journal of Hospice and Palliative Care 2003;20:140-8.
12. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011;25:402-9.
13. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. Palliate Med 2011;25:471-7.
14. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink P. Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review. Palliat Med 2011;25:424-30.
15. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M., Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. Palliat Med 2011;25:478-87.
16. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? Palliat Med 2011;25:488-93.
17. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med 2011; 25:494-503
18. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. Palliat Med 2011;25:504-15

19. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancerpain: an EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2011;25:578-96.
20. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. Palliat Med. 2011;25: 525-52.
21. Fallon MT, Laird BJA. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. Palliat Med 2011; 25: 597-603
22. Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Opioid Guidelines Project. Palliat Med 2011;25:560-77.
23. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, issue 7.
24. Yu S, Shen W, Yu L, Hou Y, Han J, Richards HM. Safety and Efficacy of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release Versus Twice-Daily Oxycodone Hydrochloride Controlled-Release in Chinese Patients With Cancer Pain: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. J Pain 2014;15:835-844.
25. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain (Review). The Cochrane Library 2015, issue 2.
26. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev, 2007;17.
27. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, Bruera E. The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study. J Pall Med 2010; 13:33-38.
28. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;10.
29. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3.
30. Apolone G, Corli O, Negri E, Mangano S, Montanari M, Greco MT; Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPORSG) Investigators, Apolone G, Bertetto O, Caraceni A, Corli O, De Conno F, Labianca R, Maltoni M, Nicora Maria F, Torri V, Zucco F. Effects of transdermal buprenorphine on patients-reported outcomes in cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group. Clin J Pain. 2009;25(8):671-82
31. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10.
32. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yukitoshi N, Ohta E, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. Japanese Journal of Clinical Oncology 2015a; 45: 189–196
33. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, Okada M, Yukitoshi N, Ohta E, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled,

double-blind phase III trial. Int JClin Oncol 2015b; 20:198-206
34. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, Shinozaki K, Kunikane H, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, Adachi I, Yoshimoto T, Eguchi K. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain: Efficacy and Safety in Japanese Cancer Patients. J Pain Symptom Manage 2014;47:990-1000
35. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, Trinquet F. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients with Cancer. Clin Ther. 2014;36:357–367.
36. Kamboj SK, Conroy L, Tookman A., Carroll E, Jones L, Curran HV. Effects of immediate-release opioid on memory functioning: a randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids. Eur J Pain 2014; 18:1376–1384.
37. Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Lo Presti C, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. Curr Med Res Opin 2012a; 28:963- 8.
38. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, Lagman R, Legrand S. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. Palliat Med 2010; 24: 9–16.
39. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, Mercadante S, Klepstad P, Sjøgren P and on the behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. Acta Anaesth Scand 2015; Jan: 1-13
40. Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, Rodrigues SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. British Journal of Cancer 2013;108:259– 264.
41. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen Ø, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomized clinical phase II trial. Eur J Cancer 2011; 47: 2463-70
42. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. Support Care Cancer 2012b;20:191–194.
43. Oldenmenger WH, Lieverse PJ, Janssen PJ, Taal W, van der Rijt CC, Jager A. Efficacy of opioid rotation to continuous parenteral hydromorphone in advanced cancer patients failing on other opioids. Support Care Cancer 2012;20:1639-47
44. Lundorff L, Sjøgren P, Hansen OB, Jonsson T, Nielsen PR, Christrup L. Switching from high doses of pure mu-opioid agonist to transdermal buprenorphine in patients with cancer: A feasibility study. J Opioid Management 2013; 9: 255-62
45. Kawano C, Hirayama T, Kuroyama M. Dose Conversion in Opioid Rotation from Continuous Intravenous Infusion of Morphine Hydrochloride Injection to Fentanyl Patch in the Management of Cancer Pain. Yakugaku Zasshi 2011; 131: 463-7
46. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl,oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, issue 5.

5. Metode

Fokuserede spørgsmål

Valg af opioid:

1. Hvilken evidens er der for, at ét stærktvirkende opioid (morfin, hydromorfon, oxycodon, metadon, fentanyl, og buprenorfin) reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre stærkt virkende opioider hos voksne patienter med cancersmerter?

2. Hvilken evidens er der for, at ét opioid har større effekt på gennembrudssmerter og/eller giver færre bivirkninger end andre opioider og/eller placebo hos voksne patienter med cancersmerter?

3. Hvilken evidens er der for, at depotopioid reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end hurtigtvirkende opioid hos voksne patienter med cancersmerter?

Administration af opioider:

4. Hvilken evidens er der for, at én titreringsmetode reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre titreringsmetoder hos voksne patienter med cancersmerter?

5. Hvilken evidens er der for at peroralt opioid reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre administrationsformer (subkutan, intravenøs, transdermal, nasal, buccal, sublingual, rektal eller spinal (epidural/intrathecal) hos voksne patienter med cancersmerter?

Skift mellem og kombination af opioider:

6. Hvilken evidens er der for, at skift fra et stærkt opioid til et andet reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end intet skift hos voksne patienter med cancersmerter?

7. Hvilken evidens er der for, at én konverteringsratio mellem opioider reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre konverteringsratioer hos voksne patienter med cancersmerter?

8. Hvilken evidens er der for, at kombination af to opioider reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end at øge dosis af ét opioid hos voksne patienter med cancersmerter?

Leversvigt og nyresvigt:

9. Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo blandt voksne kræftpatienter med nyresvigt og cancersmerter?

10. Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo blandt voksne kræftpatienter med leversvigt og cancersmerter?

Litteratursøgning – og strategi

Tidsperiode

European Association of Palliative Care (EAPC) har udarbejdet anbefalinger om opioid smertebehandling i 2009 præsenteret ved "the Fifth Bristol Opioid Conference" i februar 2010 og publiceret i the Lancet Oncology 2012 (4).

De fokuserede spørgsmål i denne retningslinje er formuleret med udgangspunkt i de emner, som EAPC har opstillet og afdækket med deres litteratursøgning frem til 2009. I denne retningslinje afdækkes således evidens, der sammen med et udvalg af EAPC's systematiske litteraturoversigter (12-22) kan besvare retningslinjens fokuserede spørgsmål.

Den systematiske litteratursøgning til denne retningslinje er foretaget juli 2013, samt senest opdateret marts-juli 2015. Nogle restriktioner på publikationstype blev fjernet ved seneste søgning med henblik på at sikre, at al relevant litteratur blev identificeret. Den seneste søgning blev derfor foretaget fra perioden 2009-marts/juli 2015, og er derfor dækkende for hele litteratursøgningsperioden.

Søgedatabaser

Der er søgt i følgende databaser:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- CINAHL
- PsycInfo

Afgrænsninger i søgninger

De fleste søgninger er afgrænset ved:

- Sprog: Engelsk, dansk, svensk eller norsk sproget litteratur
- Publiceret fra 1.1.2009
- Publikationstype (clinical trials, review, systematic reviews)

Søgeord

Der søgt på søgetermer i forskellige kombinationer i de forskellige databaser:

- Palliative Care OR hospice care OR Terminal Care OR Terminally Ill OR malignan* OR carcinoma* OR Neoplasms Or cancer
- Pain OR cancer pain
- Morphine OR Hydromorphone OR Oxycodone OR Methadone OR Fentanyl OR Buprenorphine Or opioids Or Analgesics, Opioid

Der er så vidt muligt anvendt MeSH termer, Thesaurus termer og CINAHL headings. Hvor disse ikke fandtes blev der anvendt fritekst søgeord (se bilag 1 for detaljeret søgestrategi fra seneste opdaterede litteratursøgning og kombinationer af søgetermer i de forskellige databaser).

Udvælgelse af litteratur
Der blev fundet 3078 hits i søgningerne inklusiv gengangere (se bilag 1). Søgelister med abstrakts fra databaserne blev gennemgået for at udvælge relevante abstracts i fuldtekst. Efter gennemlæsning blev der udvalgt 158 abstracts, der blev fundet i fuldtekst. Udvælgelsen blev foretaget på baggrund af gennemlæsning af abstrakts og med afsæt i det fokuserede spørgsmål samt nedenstående kriterier. Årsagerne til, at studier blev fravalgt var enten pga. de ikke kunne besvare de fokuserede spørgsmål, ikke opfyldte inklusionskriterierne eller pga. store metodiske svagheder i studierne.

Inklusionskriterier

- Studier med kræftpatienter over 18 år
- Undersøger et eller flere af nedenstående punkter:
    - Effekt af opioid vs. placebo på smerter og/eller bivirkninger
    - Effekt af lokalt opioid vs. placebo på smerter og/eller bivirkninger
    - Effekt af forskellige opioider på smerter og/eller bivirkninger sammenlignes
    - Effekt af forskellige opioider på gennembrudssmerter og/eller bivirkninger sammenlignes
    - Effekt af depotopioid vs. hurtigtvirkende opioid på smerter og/eller bivirkninger sammenlignes
    - Effekt af skift mellem opioid vs. intet skift på smerter og/eller bivirkninger
    - Effekt af kombination af opioider vs. øget dosis af et opioid på smerter og/eller bivirkninger
    - Effekt af konverteringsratioer på smerter og/eller bivirkninger sammenlignes
    - Effekt af et opioid vs. placebo på forgiftning og/eller bivirkninger hos patienter med leversvigt eller nyresvigt
- Studier på engelsk, dansk, norsk eller svensk
- Studier udgivet i 2009 eller senere

Eksklusionskriterier

- Studier på andre sprog end engelsk, dansk, norsk eller svensk
- Studier udgivet før 2009

Studietyper
I søgestrategien er primært søgt litteratur med den højeste grad af videnskabelig evidens. Der er derfor inkluderet metaanalyser, systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske kontrollerede undersøgelser idet omfang, det har været muligt, og hvor det ikke har været muligt, er lavere evidensniveau accepteret.

Vurdering af litteratur

Den udvalgte litteratur er vurderet ved hjælp af Sekretariatet for Referenceprogrammers (SfR) checklister. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med

forskningsmæssig kompetence. Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Efter kvalitetsvurdering af fuldtekster, der kunne være relevante til at besvare de fokuserede spørgsmål blev 35 artikler endeligt udvalgt til at indgå i retningslinjen (se flowchart i bilag 2).

Formulering af anbefalinger

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidrag ydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring. Bedømmelsesprocessen er beskrevet på: www.cfkr.dk

Godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer, efter intern og ekstern bedømmelse. Den kliniske retningslinje er kvalitetsvurderet i henhold til retningslinjer fastlagt af centrets Videnskabelige Råd og vedtaget af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne retningslinje udløser en betydelig merudgift.

Forfattere

Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af detpalliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner) (www.dmcgpal.dk)

Arbejdsgruppe:

- Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet
- Asbjørn Ziebell, overlæge, Diakonisse Stiftelsens Hospice
- Jacob Sørensen, overlæge, Palliativt team Fyn, Odense Universitetshospital

Kontaktperson

- Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet. E-mail: Nan.sonne@regionh.dk

Konsulenter

- Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget opdatering af systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt.

- Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder,DMCG- PAL. Har foretaget systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt.
- Mathilde Adsersen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG- PAL. Har vejledt metodemæssigt.
- Gertrud Lampe Dohn, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG- PAL. Har overført retningslinjen til ny skabelon.

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

Standard 1: Mere end 80% af cancerpatienter med moderate til stærke gennembrudssmerter er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende opioid.

Indikator 1: Andelen af cancerpatienter med moderate til stærke gennembrudssmerter, der er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende opioid

Monitorering 1: Journal audit

Standard 2: Mere end 80% af cancerpatienter med moderate til stærke smerter, som ikke kan indtage opioider oralt, har fået tilbudt opioid i alternative administrationsformer end peroral.

Indikator 2: Andelen af cancerpatienter med moderate til stærke smerter, som ikke kan indtage opioider oralt, der har fået tilbudt opioid i alternative administrationsformer end peroral.

Monitorering 2: Journal audit.

7. Bilag

Bilag 1 – Detaljeret søgestrategi

I skemaet nedenfor ses søgedato, databaser, der er søgt i, anvendte søgetermer og måden disse er kombineret fra seneste søgning foretaget marts/juni 2015.

Database	Dato	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hits	Udvalgte abstrakts
Pubmed	04.03.2015	"Palliative Care""[Mesh] OR hospice care[MeSH Terms] OR ""Terminal Care""[Mesh] OR ""Terminally Ill""[Mesh] OR malignan* OR carcinoma* OR ""Neoplasms""[Mesh] AND ""Pain""[Mesh] or cancer pain AND ""Morphine""[Mesh] OR ""Hydromorphone""[Mesh] OR ""Oxycodone""[Mesh] OR ""Methadone""[Mesh] OR ""Fentanyl""[Mesh]) OR ""Buprenorphine""[Mesh]	Periode: 01.11.2009 - 04.03.2015 Sprog: Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk Studietype: Clinical Trial; Review; systematic reviews	208	47
Pubmed	27.03.2015	"Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice Care"[Mesh] OR "Terminal Care"[Mesh] OR "Terminally Ill"[Mesh] OR malignan* OR carcinoma* OR "Neoplasms"[Mesh] OR cancer AND "Pain"[Mesh] OR cancer pain AND opioids OR "Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "tapentadol"	Periode: 01.11.2009 - 27.03.2015 Sprog: Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk Studietype: Clinical Trial;	719	97

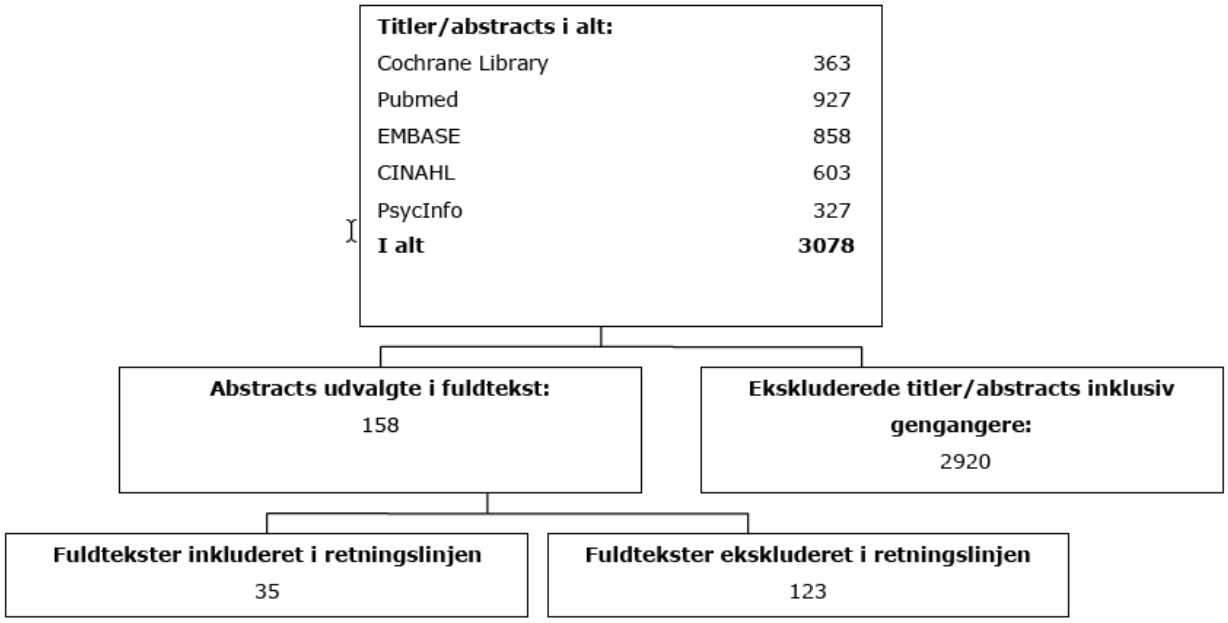
			Review; systematic reviews		
EMBASE	16.06.2015	Neoplasm/ OR palliative therapy/ OR hospice care/ OR terminal care/ OR terminally ill patient/ OR malignant.mp. OR malignancy.mp. OR carcinoma.mp OR cancer.mp AND cancer pain/ or pain/ AND Morphine/ OR Hydromorphone/ OR Oxycodone/ OR Methadone/ OR Fentanyl/ OR Buprenorphine/ Opiate/ OR opioids.mp OR tapentadol AND drug therapy/ OR placebo/ OR groups.mp OR trial.mp. OR randomly.mp. OR randomized.mp. OR controlled clinical trial/ OR randomized controlled trial/ OR "systematic review"	Sprog: Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk Publikationstype (article or "review")) Publiceret fra 01.01.2009-16.06.2015	858	36
Cinahl	04.06.2015	"opioids" OR "tapentadol" OR (MH "Buprenorphine") OR (MH "Fentanyl") OR (MH "Methadone") OR (MH "Oxycodone") OR "hydromorphone" OR (MH "Morphine") OR (MH "Analgesics, Opioid") AND (MH "Cancer Pain") OR	Publiceret fra 01.01.2009-04.06.2015	603	14

		(MH "Pain") AND "cancer" OR (MH "Neoplasms") OR "carcinoma*" OR malignan* OR (MH "Terminally Ill Patients") OR (MH "Palliative Care") OR (MH "Terminal Care") OR (MH "Hospice Care")			
Psycinfo	04.06.2015	exp Palliative Care/ or exp Hospice/ or exp Terminally Ill Patients/ or terminal care.mp. or malignant.mp. or exp Neoplasms/ or malignancy.mp. or carcinoma.mp or cancer.mp. AND exp Pain/ or cancer pain.mp. AND opioids.mp. or exp Opiates/ or tapentadol.mp. or exp Morphine/ or hydromorphone.mp. or oxycodone.mp. or exp Methadone/ or exp Fentanyl/ or buprenorphine.mp. or	Publiceret fra 01.01.2009- 04.06.2015	327	3
Cochrane Library	22.05.2015	"Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice Care"[Mesh] OR "Terminal Care"[Mesh] OR "Terminally Ill"[Mesh] OR malignan* OR carcinoma* OR "Neoplasms"[Mesh] OR cancer AND	Publiceret fra 01.01.2009- 22.05.2015	363	48

		"Pain"[Mesh] OR cancer pain AND "Analgesics, Opioid"[Mesh] OR opioids OR "tapentadol"			
I alt				**3078**	**245***

*inklusiv gengangere

Bilag 2 – Flowchart



Bilag 3 – Evidenstabel

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Apolone G	2009	Deskriptivt observationsstudie (III)	+	1801 Kræftpatienter med smerte de fleste i opioid behandling ved baseline	Ingen intervention. Man følger patienter over tid i smertebehandling heraf er 257 ved baseline i buprenorfin behandling	Effektmål: smerteintensitet målt vha. VAS 0-10 skala og BPI og bivirkninger Resultater: Patienter i behandling med buprenorfin ved baseline (n=257): 33,8% patienter får en forbedret smertescore på mindst 2 point i værste smerte, 15% havde 20% forbedring i smerteintensitet og 40% havde en øget tilfredshed Fra baseline faldt smerte signifikant til dag 28 (p<0,05 på alle smerteudfald)	
Caraceni	2011	Systematisk review med 18 studier (EAPC-review)	++	2053 kræftpatienter med moderate til stærke smerter fra 18 studier	Oral morfin vs. placebo, eller andre orale/transdermale opioider	Effektmål: • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger Resultater: Der er ikke forskel på effekt og	Mange af de inkluderede studier har metodologiske svagheder. Halvdelen af studierne var firmasponsorerede.

		(Ia)				bivirkninger for morfin sammenlignet med andre opioider.	

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**
Cherny	2011	System atisk review (Ia)	+	Cancerpatien ter med moderate til stærke smerter	Smertebehandling med metadon oralt eller parenteralt sammenlignet med placebo eller andre opioider	<u>Analgetisk effekt:</u> <u>Bruera 2004</u> oral metadon er et brugbart alternativ til oral morfin (blindet RCT) n=103 29/49 i metadon og 37/54 i morfingruppen fuldførte studiet <u>Mercadante 2008</u> åbent RCT n=108 med depotmorfin eller TDfentanyl eller po metadon ingen forskel i effekt eller bivirkninger eller QOL.	En artikel indgår hvor det ikke anføres om det er cancerpatienter De to Cochrane reviews kommenteres ikke i Cherny´s review Cherny har en forsigtig konklusion der siger at metadon ikke er bedre end andre opioider.

Dale	2010	Systematisk review med 11 prospektive studier uden sammenlignin gsgrup	++	Kræftpatienter	Skift fra et opioid til et andet	<u>Effektmål:</u> Smertelindring og bivirkninger <u>Resultater:</u> 7 af studierne fandt reduktion i smerteintensitet på mere end 3/11. 3 af studierne fandt reduktion i bivirkningerne. Der var en succesrate (smertelindring)	Ikke fundet RCT studier Der er lav evidens pga. metodiske svagheder i studierne.

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**
		pe (Ia)				på tværs af studier på 50-80 %. Patienter i høj dosis opioid behandling har dårligere effekt ved opioid skift end dem der er i lavdosis opioid behandling	

Fallon	2011	Systematisk review (EAPC-review) (Ia)	++	Cancerpatienter med stærke smerter 2RCT	1. RCT n=22: kombination af oral morfin og oral oxycodon i varierende doser. 2. RCT n=14 som fik morfin i kombination med transdermal fentanyl eller oral metadon i varierende doser.	Resultat 1. RCT: medførte mindre pn morfin behov og dermed muligvis bedre analgesi end morfin alene og gav ikke flere bivirkninger. Resultat 2. RCT: medførte lavere opioid eskaleringsindex og mindre kvalme. Få patienter gennemførte studiet.	Som følge af metodiske svagheder ved to RCT'er kan disse ikke bidrage med anbefalinger til kombinationsbehandling med opioider
Hadley	2013	Systematisk review og metaanalyse (Ia)	++	9 studier med 1244 kræftpatienter med smerter	Intervention: 600 patienter behandlet med transdermal fentanyl plastre Kontrol: 382 med morfin 36 med metadon 221 med paracetamol	Effektmål: Smerte og bivirkninger Resultater: 7 studier med 461 patienter, der undersøgte smerteintensitet fandt, at efter 2 uger var smerter (gennemsnitligt/median) på grænsen mellem milde og moderate og sandsynligvis på max 3 på en VAS skala fra 0 til 10. Et andet studie fandt, at 77% patienter behandlet med	Metodiske problemer i studier inkluderet i reviewet

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					plus codeine.	transdermal fentanyl havde effekt af behandlingen. Færre patienter oplevede forstoppelse med transdermal fentanyl (28%) end med oral morfin (46%) (RR= 0,61; 95% CI 0,47- 0,78).	
Kamboj	2014	RCT (Ib)	+	18 cancerpatienter og 2 non-maligne patienter med smerter	Patienter i behandling depotmorfin eller depotoxycodon og som får hurtigtvirkende morfin / oxycodon eller placebo undersøges med hukommelsestest.	Studiet viste, at der ikke var nedsat hukommelsen i forbindelse med ordgenkaldelse og ordpartest ved ekstra dosis af deltagernes immediate-release medication (oxycodon eller morfin) versus placebo.	
Kawano	2011	Prospektivt observationsstudie (III)	+	45 indlagte kræftpatienter	Skift fra IV morfin til fentanyl plaster	Effektmål: Ratio for skift Resulater: Morfin til fentanyl ratioen var ved en start dosis morfin på 16 mg. 28:1, ved en startdosis på 47 mg. var ratioen 39:1 og ved en startdosis på 169 mg. var ratioen 47:1.	

King	2011	Systematisk review med 8 prospektive og 7 retrospektive studier (Ia)	++	Kræftpatienter med nedsat nyrefunktion og smerter	Behandling med morfin, diamorphine, codeine, dextropropoxyphene, dihydrocodeine, oxycodon, hydromorfon, buprenorfin, tramadol, alfentanil, fentanyl, sufentanil, remifentanil, pethidine eller metadon	Effektmål: sikkerhed ved nedsat nyrefunktion ved anvendelsen af opioid Resultater: Som følge af lav metodisk kvalitet af de inkluderede studier, var det ikke muligt at udlede en konklusion om forskel mellem opioider hos kræftpatienter med nedsat nyrefunktion. Der er fundet øget mængde metabolitter ved morfinbehandling hos kræftpatienterne med nedsat nyrefunktion. Der var ikke resultater om diamorphine, codeine, dihydrocodeine, buprenorfin, tramadol, dextropropoxyphene, metadon eller remifentanil.	Inkluderede studier er behæftede med metodiske svagheder

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

Klepstad	2011	Systematisk review (Ia)	+	Voksne patienter med moderate til stærke cancersmerter 15 studier: 13 deskriptive og 2 RCT (n=63 og n=40)	RCT Harris 2003: titrering af morfin iv vs IR tablet RCT Klepstad 2003: Dobbeltblindet titering med IR morfin vs SR morfin(depot) peroralt	Hurtigere smertelindring ved intravenøs end ved peroral ved titrering, og sammenlignelig effekt efter 24 timer Ingen forskel mellem grupperne mht effekt og bivirkninger	Kun søgning i Medline og kun et blindet RCT med 40 patienter
Kosugi et al	2014	RCT	++	72 cancerpatienter	Fentanyl buccal tabletter til behandling af gennembrudssmerter versus placebo.	Der var signifikant bedre analgetisk effekt efter 30 minutter sammenlignet med placebo. Der blev ikke fundet korrelation mellem effektiv dosis af fentanyl buccal tablet og døgndækkende opioid dosis.	

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

Kurita et al.	2010	Systematisk review (Ia)	+	Voksne kræftpatienter med smerter og svigt af konventionel smertebehandling	Intrathecal og epidural smertebehandling	Effektmål: Smertelindring og Bivirkninger • I et RCT blev peroral morfin (n=10, 24-480 mg/d) sammenlignet med epidural morfin (n=20, 2- 800 mg/d). Der var ikke forskel i analgetisk effekt. I epiduralgruppen sås færre bivirkninger. • I et overkrydsningsforsøg, hvor 10 patienter først fik subkutan morfin (372 mg/seneste 4 timer) og derefter epidural morfin (106 mg/de seneste 4 timer), sås ingen forskel i effekt og bivirkninger. • Implanterbare intrathecale systemer (IDDS) med opioid og adjuverende analgetika var undersøgt overfor intensiv "comprehensive medical management" (CMM) i 3 RCT studier (IDDS n=180, CMM	De inkluderede studier har metodiske svagheder. Evidensen er svag I det RCT af højest metodisk kvalitet er der effekt af morfin hos 21% og ved kombination af morfin og clonidin hos 45%

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

						n=208). Der blev ikke fundet signifikant forskel i analgetisk effekt mellem de to administrationsformer. I forhold til bivirkninger blev der i de tre studier fundet, at IDDS reducerede toxicitet med henholdsvis 50% , 55% og 66% overfor CMM som reducerede toxiciteten med 17%, 20% og 37%. Endvidere blev effekten af spinalt opioid i kombination med adjuverende analgetika beskrevet i reviewet af Kurita et al. • I et RCT blev der fundet bedre effekt af ved kombination af spinalt morfin og clonidin (n= 38) sammenlignet med morfin kombineret med placebo (n=47). • Endvidere blev der observeret god analgetisk effekt i 10 (n=422) ikke-kontrollerede prospektive studier og case-serier, der undersøgte effekten af spinalt opioid i kombination med adjuverende analgetika (lokal	

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						anæstetika eller klonidin).	
Lasheen	2010	Prospektivt observationsstudie (III)	+	106 voksne kræftpatienter med smerte	Skift fra IV til oral morfin i ratioen 1:3	Effektmål: Andel der med succes skifter fra IV til oral med ratio 1:3 Resultater: Ca. 80% skiftede med succes ved ratio1:3. Disse havde ikke bivirkninger og var smertedækkede 20% havde brug for en anden mængde morfin for smerte eller bivirkninger dvs. de endte med en anden ratio enten en højere eller lavere	
Lauretti	2013	RCT (Ib)	+	72 cancerpatienter	Epidural metadon +/- dexamethasone versus kontrolgruppe i forhold til p.n. forbrug af oral morfin.	Lavere morfinforbrug i 7,5Met og 7,5Met Dexa sammenlignet med de andre grupper ($P<0.05$).	Forholdsvis få personer i hver gruppe.

Lundorff	2013	Prospektivt, åbent "feasibility" studie (III)	+	18 cancerpatienter i højdosis opioidbehandling	Skift til transdermal buprenorfin (52,5 – 140 µg/time)	Efter skifte var der ingen ændring i smerteoplevelse, men signifikant nedsat fatigue og forbedring i almen velbefindende. Det konkluderes, at det er muligt at skifte fra højdosis ren opioid agonist til transdermal buprenorfin uden at der ses antagonistiske effekter.	Ikke et RCT (ikke randomiseret og heller ingen kontrolgruppe) og derfor stor metodisk usikkerhed forbundet med resultaterne.

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

Mercadante	2011	Systematisk review med 31 studier (Ia)	+	Voksne kræftpatienter med cancersmerte	<u>Skift mellem opioider:</u> • Buprenorfin • Hydromorfon • Fentanyl • Oxycodon • Morfin • metadon	Effektmål: Ratio Resultater: # Specialistopgave	Metodiske fejl i inkluderede studier. Alle patienter skal vurderes individuelt specielt relevant ved skift til metadon. Konverteringsratioen ved skift mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er mere sikker ved lave doser end ved høje doser.

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						Evidensen bag opstillede ratioer varierer betydeligt.	

Mercadante	2012a	RCT (Ib)	+	82 kræftpatienter med gennembrudssmerter i behandling med mere end 60 mg. Morfinækvivalenter per døgn	• T gruppe: Fentanyl titreringsgruppe • P gruppe: Fentanyl proportional gruppe 100 µg./60 mg. morfin	Effektmål: • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger • PN medicin • Patienttilfredshed Resultater: Der var ikke signifikant forskel på reduktion af smerteintensitet i de to grupper. Der var signifikant flere patienter der fik oral morfinækvivalenter på >120 mg/dag, der oplevede en smertereduktion på >50% i gruppe P end T (p=0.040). Der var signifikant større risiko for behov for PN medicin i T ved første episode af gennembrudssmerter (p<0.0005). Der var ikke signifikant forskel på bivirkninger og patienttilfredshed i de to grupper.	Ikke-blindet

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Mercadante	2012b	Prospektiv deskriptiv undersøgelse (III)	+	19 patienter med fremskreden kræft med behov for opioid skift. I gennemsnit fik patienter inden skift 306 mg. (20-960 mg.) Oxycodon per døgn	Skift fra oxycodon til metadon. Stop and go metode	Effektmål: Tid til stabil smertelindring Ratio oxycodon/metadon Bivirkninger Resultater: Der går 3,4 dage i gennemsnit til patienterne oplever stabil smertelindring. Ratio ved skift fra oxycodon til metadon på 3,3:1 er klinisk pålidelig Stort set ingen bivirkninger	Få patienter

Moksnes	2011	RCT (Ib)	+	42 kræftpatienter med smerte og/eller bivirkninger	Skift fra højdosis morfin/oxycodon til metadon ved: • Gruppe 1: Stop and go (SAG) • Gruppe 2: 3 dages (3DS) strategi	Effektmål: Smertelindring og Bivirkninger Resultater: Ikke signifikant forskel på smerte på dag 3. På dag 14 havde 3DS gruppen mindre smerte end SAG gruppen, men det var ikke signifikant mindre. Det ser ud som SAG gruppen får øget smerte efter 14 dage, der er flere der	Der var flere alvorlige bivirkninger og dropouts i SAG gruppen

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**
						dropper ud og flere bivirkninger. Ingen af grupperne havde signifikant fald i bivirkninger.	

Nicholson	2013/ 2007	Systematisk Cochrane review 9 RCT med 459 patienter (Ia)	++	Cancerpatienter med smerter	Metadon versus andre opioider	Effektmål: reduktion i smerteintensitet, bivirkninger, compliance, patienttilfredshed, og QOL Resultater: ingen forskel i analgetisk effekt. Ved stratificering for neuropatiske smerter fandtes ingen forskel i effekt Flere dropouts pga bivirkninger ved længere end 28 dages behandling i metadongruppen Tilråder at metadonbehandling håndteres af erfarne klinikere	
Novotna	2014	RCT (Ib)	++	78 opioid-behandlede cancer patienter	Sublingual fentanyl citrat til behandling af gennembrudssmerter hos.	Studiet viste signifikant større fald i smerteintensitet sammenlignet med placebo efter 6 minutter (p=0.02) og frem til 60 minutter efter dosis (p<0.0001).	
Oldenmenger	2012	Retrospektiv	+	104 patienter	Peroral opioid skift til kontinuerlig parenteral	Effektmål: Analgetisk effekt og Bivirkninger	Ved stor volumen opioid subcutant

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
		deskriptiv undersøgelse (III)		med fremskreden kræft med manglende smertelindring. Rekrutteret over 6 år. Median 600 mg. MED før opioid skift.	Hydromorfon	Resultater: 83 % opnår smertelindring indenfor gennemsnitligt 5 dage Gennemsnitlig smerteintensitet faldt fra 5,4 til 2,4 (p<0.001) 12 ud af 104 opnåede ikke tilstrækkelig smertelindring og/eller havde bivirkninger	kan overvejes skift til Hydromorfon, der er mere koncentreret
Pigni et al.	2010	Systematisk review (Ia)	++	Kræftpatienter	Hydromorfon vs. Andre opioider	Effektmål: Smertelindring og Bivirkninger Resultater: Ikke signifikant forskellig smertelindrende effekt i forhold til andre opioider.	Metodiske problemer i inkluderede studier Hydromorfon kan være et alternativ til andre opioider

Radbruch et al.	2011	Systematisk review med 18 studier med 674 patient	+	Voksne cancerpatienter	Undersøger om der er et effektivt alternativ til oral administration når det ikke er muligt OG om én administrationsform er mere effektiv en andre ved at se på studier, der sammenligner effekten	Effektmål: • Smerteintensitet (VAS) • Smertelindring (TOTPAR) • Bivirkninger Resultater: God evidens for, at subcutan	Reviewet inkluderer både RCT'er og ikke-randomiserede studier. Mange af de inkluderede studier havde lav metodisk kvalitet, hvilket kan have

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

		er (Ia)			af: • TD • Parenteral • Rectal • SC • IV • Oral • Transmucosal • Nasal • Buccal	administration af opioider er et effektivt alternativ når oral behandling ikke er muligt. Det konkluderes at der ikke er signifikant forskel mellem de forskellige alternative administrationsformer (TD, Parenteral, Rectal, SC, IV, Oral, Transmucosal og nasal). Der er ikke undersøgelser, hvor der anvendes intramuskulær injektion.	medført bias. Endvidere er der kun søgt i pubmed-databasen, og de inkluderede artikler er ikke blevet kvalitetsvurderet.
Reddy	2010	Prospektiv observations-studie (III)	+	100 cancerpatienter i behandling med metadon median 23 mg/døgn, range 3-90 mg	EKG med måling af QTc interval før samt 2,4,6 og 8 uger efter metadonstart	28/100 havde før metadon start forlænget QTc men ingen over 500 ms 1/64 patienter havde QTc>500 ms efter 2 uger behandling med metadon Ingen havde arymier	Ved døgndoser under 100 mg metadon ses ikke forlænget QTc som følge af metadon

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Schmidt-Hansen et al	2015a	Systematisk Cochrane review (Ia)	+	Voksne kræftpatienter	Oxycodon-behandling vs. Oxycodon og andre opioider	<u>Effektmål:</u> Smerteintensitet Bivirkninger <u>Resultater:</u> Ingen forskel i effekt og bivirkninger på oxycodon og andre opioider.	Der er inkluderet studier med patienter med varierende smerteintensitet.

Schmidt-Hansen	2015b	Systematisk Cochrane review (Ia)	++	Voksne kræftpatienter med smerter. 19 RCT studier (n=1421) er der undersøgt den analgetiske effekt og forekomsten af bivirkninger af.	Buprenorfin versus buprenorfin, andre opioider og placebo	<u>Effektmål:</u> smerteintensitet, smertelindring og bivirkninger <u>Resultater:</u> I de studier, der sammenlignede analagetisk effekt og bivirkninger af buprenorfin med andre opioider var der divergerende resultater. Det konkluderes i reviewet, at evidensen er af meget lav kvalitet, og det er svært at sige, hvor buprenorfin passer ind i behandlingen af cancersmerter med stærke opioider.	
Shimoyama	2015a	RCT	+	51	Sublingual fentanyl i høj	Studiet viste en signifikant bedre	Firmasponsoreret

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

		(Ib)		cancerpatien ter	og lav dosis versus placebo (dobbeltblindet) og oral morfin (ikke-blindet).	analgetisk effekt ved både høj og lav dosis sublingual fentanyl sammenlignet med placebo (p<0,001 og p=0,014). Endvidere bliver der observeret samme analgetiske effekt og bivirkningsfrekvens af subligual fentanyl i forhold til oral morfin ved ratio 1:50 (lavdosis), men flere bivirkninger ved ratio 1:25 (højdosis). Der blev anvendt pn-doser på op til 20 mg morfin.	studie
Shimoyama et al.	2015b	RCT, multicenter (1b)	+	42 cancerpatien ter med gennembrud ssmerter. 37 patienter indgik i den dobbelblinde de behandlingsf ase af studiet.	Titrering af sublingual fentanyl tablet til optimale doser (titreringsfase) og evaluering af sublingual fentanyl ved optimerede doser versus placebo (behandlingsfase).	<u>Resultater:</u> <u>Titreringsfase (ikke-blindet):</u> 90,5% af patienterne fandt frem til den optimale dosis efter median tre dage og mediant fire dosisforsøg. <u>Behandlingsfase (dobbeltblindet):</u> Studiet viste, at både 30 og 60 minutter efter administration var der en signifkant analgetisk effekt af sublingual fentanyl (p<0.001) i forhold til placebo. Bivirkninger blev ikke opgjort i forhold til placebo.	Firmasponsoreret studie
Tassinari	2011	System	++	Kræftpatient	Transdermal opioid	<u>Effektmål</u>: smertelindring, bivirkninger	Svag til meget svag

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
		atisk review med 13 studier (Ia)		er med moderate til svære smerter	behandling	mv. <u>Resultater:</u> Blandt opioid naive kræftpatienter kan det **<u>ikke</u>** konkluderes om 1) transdermale opioider er bedre end morfin 2) transdermal fentanyl er bedre end placebo eller andre orale/transdermale opioider 3) transdermal buprenorfin er bedre end placebo eller andre orale/transdermale opioider Der er muligvis mindre obstipation hos patienter behandlet med transdermal fentanyl i forhold til morfin-behandlede	evidens i studier der inddrages i review Undersøgelser viser at transdermal fentanyl behandling i front line behandlingen ikke er bedre end anden opioid behandling

Wiffen et al.	2013	Systematisk Cochrane review med 62 RCT studier (Ia)	++	4241 kræftpatienter med smerter fra 62 studier	Oral morfin vs. placebo, eller morfin i forskellige administrationsformer eller andre opioider/non-opioider Resultater for: • 15 studier: Depot morfin vs. morfin • 14 studier: Depotmorfin i forskellige styrker.	Effektmål: • Andel med lette/ingen smerter • Smertelindring • bivirkninger Resultater: Kun få studier beskrev, hvor mange patienter, der havde god smertelindring,	En del firmasponsorede studier. Blandet cancer population Korte behandlingsperioder (2 dage-2 uger).

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

					• 15 studier: Depotmorfin vs. andre opioider • 6 studier: oral morfin vs. andre opioider • 2 studier: Depot morfin med rektal morfin • 3 studier: oral morfin vs. morfin ad andre administrationsveje • 2 studier: Depot morfin på forskellige tidspunkter • 2 studier: oral morfin på forskellige tidspunkter • 1 studie: Depot morfintablet vs. depot morfin suspension; Depot morfin vs. ikke-opioider; oral morfin vs. non-opioider; oral morfin vs. epidural morfin.	men hvor det blev rapporteret havde over 90% ingen eller lette smerter inden for en rimelig kort periode. Gennemgangen viser bredt dosisinterval af morfin anvendt til undersøgelser, og at en lille procentdel af deltagerne ikke tåler oral morfin. Morfin er et effektivt analgetikum til cancersmerter. Smertelindring var ikke forskelligt mellem depot morfin og oral morfin. Depot morfin var effektivt i 12 - eller 24-timers dosering, afhængigt af formuleringen. Daglige doser i undersøgelser varierede fra 25 mg til 2000 mg med et gennemsnit på 100-250 mg. Dosistitrering blev gennemført med både hurtigtvirkende og depot produkter. Et lille antal deltagere opnåede ikke tilstrækkelig analgesi med morfin. Bivirkninger var hyppige og ca. 6% af deltagerne afbrød behandlingen på grund af uacceptable bivirkninger.	Effektopgørelser variere så der kan ikke laves metaanalyse. Der blev ikke identificeret nogen studier, der undersøgte oral morfin vs placebo.
Wiffen et al.	2014	System atisk	+	Voksne cancerpatien	Smertebehandling med opioider (morfin, fentanyl, oxycodon eller	Der var ikke direkte mål for bivirkningerne: påvirkning af bevidsthedsniveau, tørst og appetit i de	Fokus i studiet var primært at

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
		Cochrane review (Ia)		ter. Der indgik 77 randomisere de studier med 5619 patienter.	kodein)	inkluderede artikler. Forekomsten af øvrige bivirkninger var 25% for obstipation, 23% for somnolens, 21% for kvalme, 17% for tør mund, and 13% for opkast, anorexi and svimmelhed. Forekomsten af svækkelse, diarre, søvnløshed, humørændringer, hallucinationer og dehydrering var 5 % eller mindre.	undersøge om behandling med opioider medfører svækket bevidsthedsniveau, øget tørst og nedsat appetit.

Yu et al.	2014	RCT (Ib)	++	Kræftpatiener	Hydropmorfon (n=130) versus oxycodon (n=130)	Den gennemsnitlige smerteintensitet (NRSmax) indenfor 24 timer fra baseline til studiets afslutning faldt fra 6,7 til 4,9 i hydromorfon-gruppen og fra 6,9 til 5,1 i oxycodongruppen. Således faldt smerteintensiteten i begge grupper, og der var ingen forskel mellem grupperne (gennemsnitlig forskel mellem grupperne: -0,1, 95% CI -1,3,1,1), Der var heller ingen forskel i compliance mellem grupperne. Gennemsnittet af p.n. doser var lidt mindre i hydromorfongruppen (24,2) sammenlignet med oxycodon gruppen	De anvendte doser i studiet er lave.

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						(29,3) (ikke statistisk signifikant.forskel mellem grupperne). Der var ingen forskel mellem grupperne i forekomsten af bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger i henholdsvis hydromorfon og oxycodon gruppen var: • Obstipation (33,6% vs 35,7%) • Kvalme (33,6 % vs 35,7%) • Opkast (33,6 % vs 35,7%) Således resulterede begge behandlinger i samme analgetisk effekt, og der var sammenlignelig forekomst af bivirkninger mellem grupperne.	

Zeppetella	2013	System atisk review (Ia)	++	15 studier med 1699 kræftpatient er med gennembrud ssmerter og i behandling med mere	Opioid PN medicin vs. aktiv eller placebo. Specifikt findes resultater om: transmucosal opioid vs. placebo	Effektmål: • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger Resultater: 75-80% opnår ved titrering effektiv dosis	Patientpopulationen er ikke helt homogen. Der er metodiske svagheder i de fleste inkluderede

	År	**Studie type**	**Studiets kvalitet**	**Befolknings type**	**Intervention**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**

				end 60 mg. Morfinækviv alenter per døgn	transmucosal opioid vs. oral morfin Intranasal fentanyl spray vs. oral transmucosal fentanyl citrate Oral transmucosal fentanyl citrate vs. intravenous morfin	af transmucosal fentanyl. *Smerteintensitet:* Ifølge 3 metaanalyser baseret på 6, 7 og 7 studier reducerede transmucosal opioid smerter <u>signifikant</u> mere end placebo ved henholdsvis 10, 15 og 30 minutters opfølgning (middelværdiforskel 0.39; 95% CI: 0.27, 0.52) og (0.49; 0.35, 0.62) og (0.92; 0.75, 1.09). Ifølge 1 metaanalyser baseret på 2 studier var der <u>ikke signifikant</u> forskel i smertereduktion ved 15 minutters opfølgning af transmucosal opioid og oral morfin (0.37; 0.00, 0.73). Ifølge 2 studier reducerede Intranasal fentanyl spray (INFS) smerter <u>signifikant</u> mere end oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) ved henholdsvis 10 og 15 minutters opfølgning (1.19; 1.15, 1.23) og (1.43; 1.38, 1.48). Ifølge 1 studie var der <u>ikke signifikant</u> forskel i smertereduktion ved 15 minutters opfølgning af Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) og intravenous morfin (IV-MO) (0.80; 0.00,	studier i reviewet. Reviewet har primært fundet studier om transmucosal fentanyl

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						1.60). *Bivirkninger:* Der var sædvanligvis milde og acceptable bivirkninger og de alvorlige bivirkninger, der var mentes at skyldes underliggende sygdom. *Effektive doser:* Gennemsnit ± SD succesfuld oral transmucosal fentanyl citrate dose var 640 ± 374 µg. (s.14) Gennemsnit ± SD succesfuld oral transmucosal fentanyl citrate dose var 789 ± 468 µg. (s.14) Gennemsnit ± SD morfintabeletter og oral transmucosal fentanyl doser for de 93 patienter i double-blind fase i studiet var henholdsvis 31 ± 13.5 mg og 811 ± 452 µg (s. 15).	

Bilag 4 – Checklister

SfR Checkliste 3: Kohorteundersøgelser	
Forfatter, titel: Apolone G, Corli O, Negri E, Mangano S, Montanari M, Greco MT; Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG) Investigators, Apolone G, Bertetto O, Caraceni A, Corli O, De Conno F, Labianca R, Maltoni M, Nicora Maria F, Torri V, Zucco F. Effects of transdermal buprenorphine on patients-reported outcomes in cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group. Tidsskrift, år: Clin J Pain. 2009;25(8):671-82	
Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen og Asbjørn Ziebell	
1. INTERN TROVÆRDIGHED	
Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
UDVÆLGELSE AF DELTAGERE	
1.2 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?	observationsstudie
1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?	Kun eksponerede i studie. 1801 patienter i opioid behandling heraf (WHO I-III) og 257 i buprenorfin behandling ved baseline
1.4 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?	Nej, alle er i smerte
1.5 Hvor stor en del af undersøgelsens deltagere udgik før tid?	8 % (137 patienter)
1.6 Er der en sammenligning af eksponerings-status for gennemførende deltagere og de, der udgik?	Nej
Vurdering	
1.7 Er målene (outcomes) klart definerede?	Ja
1.8 Er vurderingen af målene (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus?	Nej, alle er eksponerede med forskellige opioider

1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af målene (outcomes)?	Ja alle er eksponerede
1.10 Var metoden til at bedømme eksponerings-status eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?	Ja
1.11 Er der evidens for, at metoden til bedøm-melse af målene (outcomes) var troværdig og pålidelig?	smerteintensitet er målt vha. VAS 0-10 skala og BPI og bivirkninger
1.12 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?	Ja
Confounding	
1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medindraget i tilstrækkelig grad i under-søgelsesdesign og analyserne?	Nej
statistik	
1.14 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?	Ja
1.15 Er der anført sikkerhedsintervaller?	Ja
1.16 Er der opgivet et mål for *goodness-of-fit* for eventuelle multivariate analyser?	Nej
1.17 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?	Nej
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 Hvor godt forsøgte undersøgelsen at mini-mere risikoen for bias eller confounding? Hvor godt blev der påvist en årsagssammenhæng (association) mellem eksponeringsstatus og virkning (mål)? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.2 Med baggrund i kliniske overvejelser, eval-uering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkning-en skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.3 Er undersøgelsens resultater direkte anvendelige på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	

3.1 Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?	Opioid behandling over tid, nogle skifter over tid. Specielt fokus på dem i buprenorfin behandling ved baseline (n=257).
3.2 Hvilke mål (outcomes) er vurderet?	Smerteintensitet er målt vha. VAS 0-10 skala og BPI og bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (*totalt og i eksponerede- og ikke-eksponeredegruppe).*	1801 heraf 257 i buprenorfin behandling ved baseline
3.4 Hvorledes er årsagssammenhængen angivet (*f.eks. OR, RR*)? Og i hvilken retning gik den målte sammenhæng?	Middelværdiforskelle
3.5 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen) *(fx køn, alder, sygdomsprævalens)* ?	Kræftpatienter med smerter
3.6 Hvorfra er deltagerne rekrutteret *(fx. by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt)* ?.	Italianske behandlingscentre
3.7 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (*Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning).*	Ja RCT ønskes til at bekræfte effekt af buprenorfin behandling

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Caraceni A, Pigni A, Brunelli C.
Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project.

Tidsskrift, år: Palliat Med. 2011 Jul;25(5):402-9.

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen og Nan Sonne

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.18 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja

1.19 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.20 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.21 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.22 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.23 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	De er kun kombineret narrativt
1.24 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.4 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**++**
2.5 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.6 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.8 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT og metaanalyse
3.9 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Oral morfin vs. placebo, eller andre orale/transdermale opioider
3.10 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Effektmål: reduktion af smerteintensitet og bivirkninger

3.11 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja
3.12 Er potentielle confoundere taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT- studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej
3.13 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	kræftpatienter med moderate til stærke smerter
3.14 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Cherny N.

Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain?

Tidsskrift, år: Palliat Med 2011;25:488-93.

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.25 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, brug af metadon som 'first-line treatment' af patienter med stærke til meget stærke cancer smerter.
1.26 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.27 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Der er kun søgt i MEDLINE og CANCERLIT.

1.28 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Studiernes kvalitet er ikke vurderet, men der tages forbehold i konklusionen for, at reviewets konklusioner er baseret på fire relativt små studier med en relativ kort varighed.
1.29 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja, både effekt og bivirkninger og total cost
1.30 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.31 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja, forsigtige konklusioner pga begrænsede data.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.7 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.8 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Formentligt ikke, men konklusionerne er baseret på et relativt begrænset datagrundlag.
2.9 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.15 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	3 RCT åbent og 1 RCT dobbeltblindet
3.16 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Tre af de inkluderede studier undersøgte effekten af metadon versus morfin. I det fjerde studie blev patienterne randomiseret til enten a) metadon, b) morfin eller c) transdermal fentanyl.

3.17 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Pain score, performance, bivirkninger Total cost
3.18 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	nej
3.19 Er potentielle confoundere taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT- studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	nej
3.20 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Cancer patienter med stærke smerter
3.21 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	uoplyst

4. GENERELLE KOMMENTARER	
	Små doser first-line stærkt virkende opioid Morfin-metadon ratio ≥ 4:1

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review.

Tidsskrift, år: Palliat Med 2010; 25: 494-503

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne, Jakob Sørensen, Asbjørn Ziebell

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.32 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja

1.33 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.34 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.35 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.36 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.37 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.38 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.10 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	++
2.11 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.12 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.22 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	Prospektive kliniske undersøgelser uden kontrolgruppe
3.23 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Skift fra et opioid til et andet
3.24 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Smertelindring og bivirkninger

3.25 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja
3.26 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-* *studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Ja
3.27 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen,* *sygdomsprævalens).*	Voksne kræftpatienter
3.28 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen* *praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ, Transdermal fentanyl for cancer pain (Review)

Tidsskrift, år: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10.

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell og Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.39 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.40 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja

1.41 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.42 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.43 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.44 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.45 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.13 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	++

2.14 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.15 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.29 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	8 RCT og 1 enriched enrolment, randomised withdrawal (EERW) trial
3.30 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Transdermal fentanyl
3.31 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Smerteintensitet efter behandling og bivirkninger
3.32 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja

3.33 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Vides ikke
3.34 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Kræftpatienter med smerter
3.35 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: *S.*K. Kamboj, L. Conroy, A. Tookman, E. Carroll, L. Jones, H.V. Curran

Effects of immediate-release opioid on memory functioning: a randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids

Tidsskrift, år: Eur J Pain 18 (2014) 1376–1384

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell 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
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja

1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke oplyst, da det er et cross-over design
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	ja
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Behandlere og patienter 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)	Der var ingen dropout i løbet af studiet.

1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke oplyst
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant
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?	Lille studiepopulation
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?	Delvist. Studiepopulationen består af 18 cancerpatienter og to non-maligne patienter med kroniske smerter.

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Patienter i behandling depotmorfin eller depotoxycodon og som får hurtigtvirkende morfin / oxycodon eller placebo undersøges med hukommelsestest.
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Ordparhukommelsestest
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	I alt 20 patienter. Ti i hver af det to grupper.
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Studiet viste, at der ikke var nedsat hukommelse i forbindelse med ordgenkaldelse og ordpartest ved ekstra dosis af deltagernes immediate-release
	medication (oxycodon eller morfin) versus placebo.
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	18 cancerpatienter og to non-maligne patienter med kroniske smerter. Gennemsnitsalder 58 år.
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Palliativ enhed i en større britisk by.
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	

SfR Checkliste 3: Kohorteundersøgelser

Forfatter, titel: Kawano C, Hirayama T, Kuroyama M. Dose conversion in opioid rotation from continuous intravenous infusion of morphine hydrochloride injection to fentanyl patch in the management of cancer pain.

Tidsskrift, år: Yakugaku Zasshi. 2011 Mar;131(3):463-7.

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell og Nan Sonne

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
UDVÆLGELSE AF DELTAGERE	
1.2 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?	Ikke relevant, prospektivt deskriptivt studie med en gruppe
1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?	Ikke relevant
1.4 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?	Ikke relevant
1.5 Hvor stor en del af undersøgelsens deltagere udgik før tid?	Nej
1.6 Er der en sammenligning af eksponerings-status for gennemførende deltagere og de, der udgik?	Nej
Vurdering	
1.7 Er målene (outcomes) klart definerede?	Ja
1.8 Er vurderingen af målene (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus?	Ikke relevant
1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af målene (outcomes)?	Ikke relevant
1.10 Var metoden til at bedømme eksponerings-status eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?	Ikke relevant

1.11 Er der evidens for, at metoden til bedømmelse af målene (outcomes) var troværdig og pålidelig?	Ja
1.12 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?	Ikke relevant
Confounding	
1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medindraget i tilstrækkelig grad i under-søgelsesdesign og analyserne?	Nej
statistik	
1.14 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?	Ikke relevant
1.15 Er der anført sikkerhedsintervaller?	Ja
1.16 Er der opgivet et mål for *goodness-of-fit* for eventuelle multivariate analyser?	Nej
1.17 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?	Nej
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 Hvor godt forsøgte undersøgelsen at mini-mere risikoen for bias eller confounding? Hvor godt blev der påvist en årsagssammenhæng (association) mellem eksponeringsstatus og virkning (mål)? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.2 Med baggrund i kliniske overvejelser, eval-uering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkning-en skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja, men der er ikke taget højde for confoundere og der er ikke en sammenligningsgruppe
2.3 Er undersøgelsens resultater direkte anvendelige på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?	Skift fra IV morfin til fentanyl plaster
3.2 Hvilke mål (outcomes) er vurderet?	Ratio for skift fra IV morfin til fentanyl plaster

3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (*totalt og i eksponerede- og ikke-eksponeredegruppe).*	45

3.4 Hvorledes er årsagssammenhængen angivet (*f.eks. OR, RR*)? Og i hvilken retning gik den målte sammenhæng?	Ratio for skifte
3.5 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen) *(fx køn, alder, sygdomsprævalens)* ?	45 indlagte kræftpatienter
3.6 Hvorfra er deltagerne rekrutteret *(fx. by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt)*?	Hospitalsafdeling
3.7 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (*Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning).*	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ.

A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project.

Tidsskrift, år: Palliat Med. 2011 Jul;25(5):525-52.

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell og Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja

1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	++
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	8 prospektive og 7 retrospektive
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Behandling med morfin, diamorphine, codeine, dextropropoxyphene, dihydrocodeine, oxycodon, hydromorfon, buprenorfin, tramadol, alfentanil, fentanyl, sufentanil, remifentanil, pethidine eller metadon
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Sikkerhed ved nedsat nyrefunktion ved anvendelsen af opioid

3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Nej
3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Vides ikke
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Kræftpatienter med smerter og nedsat nyrefunktion
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet

4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC

Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review

Tidsskrift, år: Palliat Med. 2011 Jul;25(5):424-30

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Medline Grade

1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Der er kun søgt i Medline databasen, dog suppleret med efterfølgende håndsøgning i referencer fra inkluderede artikler.
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Der er ikke søgt i alle relevante databaser
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	15 studier: 2 RCT'er og 13 deskriptive studier
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Peroral morfin (hurtigvirkende eller depot), transdermal fentanyl, IV morfin versus oral morfin i RCT.
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Pain control, bivirkninger

3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden?(fx odds ratio?)	Nej
3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Cancerpatienter med moderate til stærke smerter, opioidnaive
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Uoplyst.
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Toshifumi Kosugi, Sasagu Hamada, Chizuko Takigawa, Katsunori Shinozaki, Hiroshi Kunikane, Fumio Goto, Shigeru Tanda, Yasuo Shima, Kinomi Yomiya, Motohiro Matoba, Isamu Adachi, Tetsusuke Yoshimoto, Kenji Eguchi

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain: Efficacy and Safety in Japanese Cancer Patients

Tidsskrift, år: J Pain Symptom Manage 2014;47:990-1000

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Jakob Sørensen

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. Formålet var at undersøge effekt og "safety" af fentanyl buccal tablet FBT til behandling af gennembrudssmerter

1.12 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja, det var et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie
1.13 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja
1.14 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ikke oplyst
1.15 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Studiet var dobbeltblindet mht patient og behandler, men investigator var ikke blindet.
1.16 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	ja
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)	101 patienter blev rekrutteret til titreringsfasen og 72 patienter fuldførte RCT-fasen, 1 drop-out
1.19 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke oplyst
1.20 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke oplyst
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
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.10 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	I titreringsfasen fandt patienterne frem til den effektive dosis FBT. I den dobbeltblindede periode fik patienter 9 tabletter (6 FBT i den effektive dosis og 3 placebo) til behandling af 9 episoder med gennembrudssmerter.
3.11 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	(Pain intensity difference) PID0, PID15, og PID60 målt ved NRS (0-10) Smertelindring i 5 kategorier ved 15,30 og 60 minutter Bivirkninger
3.12 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	72 patienter blev randomiseret til to grupper: FBT versus placebo
3.13 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	72,2% af patienterne i lavdosis opioid-gruppen og 73,1% af patienterne i højdosis-opioid-gruppen fandt frem til en effektiv dosis FBT. PID30 og PID60 var signifikant højere i FBT-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen ($p<0,05$). Antallet af pn-doser var signifikant lavere i FBT-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. De væsentligste bivirkninger, der kunne skyldes FBT var somnolens (19.4%) og stomatitis (4.9%).

3.14 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier
3.15 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Japanske cancerpatienter ≥ 20 år i behandling med 30 mg oral morfinækvivalenter daglig eller mere 15,7 mg/episode (4-45) oral morphine equivalents, and the mean (range) dose of ATC opioids was 111.2 mg/day (30-480).
3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Indlagt under RCT-fasen
3.17 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	53 japanske centre

3.18 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Studiet viste ingen korrelation mellem den faste døgndækkende opioid-dosis og FBT-dosis.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P.

Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Opioid Guidelines Project.

Tidsskrift, år: Palliat Med 2010; 25: 560-77

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ikke relevant
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN

2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+

2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Review er baseret på små RCT'er med metodiske svagheder samt studier med lavere evidensniveau.
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT, CCT, kohorte studier, prospektive studier, case-serier
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Intrathecal og epidural smertebehandling
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Effekt på smerter og bivirkninger.
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ikke relevant
3.5 Er potentielle confoundere taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Ja
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Voksne kræftpatienter med smerter og svigt af konventionel smertebehandling
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 3: Kohorteundersøgelser

Forfatter, titel: Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, Lagman R, Legrand S.
The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain.

Tidsskrift, år: Palliat Med. 2010 Jan;24(1):9-16

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell og Nan Sonne

1. INTERN TROVÆRDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
UDVÆLGELSE AF DELTAGERE	
1.2 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?	Ikke relevant, prospektivt deskriptivt studie med en gruppe
1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?	Ikke relevant
1.4 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?	Ikke relevant
1.5 Hvor stor en del af undersøgelsens deltagere udgik før tid?	Ingen
1.6 Er der en sammenligning af eksponerings-status for gennemførende deltagere og de, der udgik?	Nej
Vurdering	
1.7 Er målene (outcomes) klart definerede?	Ja
1.8 Er vurderingen af målene (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus?	Ikke relevant
1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af målene (outcomes)?	Ikke relevant

1.10 Var metoden til at bedømme eksponerings-status eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?	Ikke relevant
1.11 Er der evidens for, at metoden til bedøm-melse af målene (outcomes) var troværdig og pålidelig?	Ja
1.12 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?	Ikke relevant
Confounding	
1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medindraget i tilstrækkelig grad i under-søgelsesdesign og analyserne?	Nej
statistik	
1.14 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?	Ikke relevant
1.15 Er der anført sikkerhedsintervaller?	Nej
1.16 Er der opgivet et mål for *goodness-of-fit* for eventuelle multivariate analyser?	Nej
1.17 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?	Nej
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 Hvor godt forsøgte undersøgelsen at mini-mere risikoen for bias eller confounding? Hvor godt blev der påvist en årsagssammenhæng (association) mellem eksponeringsstatus og virkning (mål)? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.2 Med baggrund i kliniske overvejelser, eval-uering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkning-en skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja, men der kan ikke tages højde for confoundere og der er ikke en sammenligningsgruppe
2.3 Er undersøgelsens resultater direkte anvendelige på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?	Skift fra IV til oral morfin i ratioen 1:3 succes ift. smerter, behov for ekstra medicin og bivirkninger
3.2 Hvilke mål (outcomes) er vurderet?	

3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (*totalt og i eksponerede- og ikke-eksponeredegruppe).*	62
3.4 Hvorledes er årsagssammenhængen angivet (*f.eks. OR, RR*)? Og i hvilken retning gik den målte sammenhæng?	Andel med smerter dækket, behov for ekstra medicin og bivirkninger
3.5 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen) *(fx køn, alder, sygdomsprævalens)* ?	voksne kræftpatienter med smerte
3.6 Hvorfra er deltagerne rekrutteret *(fx. by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt)* ?.	Indlagte patienter
3.7 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (*Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning).*	

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: G R Lauretti, C C Rizzo, A L Mattos and S W Rodrigues

Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone

Tidsskrift, år: British Journal of Cancer (2013) 108, 259–264

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne, Jakob Sørensen, Asbjørn Ziebell

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, formålet var at undersøge epidural metadon til cancersmerter
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja, 72 cancerpatienter til 6 grupper med 12 patienter i hver gruppe,

1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja. Patienterne fik max 90 mg oral morfin/døgn alle fik Amitriptylin 25 mg x 1
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Patienter og behandler blev blindet
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)	I de seks randomiserede grupper blev følgende antal patienter medtaget i analyserne: 8/12 , 9/12 , 10/12 , 10/12 , 10/12 , 11/12
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Der er kun data på de patienter, der gennemførte studiet
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Et center
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?	Lille studiepopulation ved opdeling i 6 grupper
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?	Single-dose studie: Kontrol: 40 mg Lidokain + placebo Dexa: 40 mg Lidokain+10 mg Dexamethason 2,5 mg Metadon + 40 mg lidokain 5 mg Metadon + 40 mg Lidokain 7,5 mg Metadon + 40 mg Lidokain 7,5 mg Met+40 mg Lidokain+10mg Dexa
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Dagligt forbrug af oral morfin og forekomst af bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Se 1.8
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Lavere morfinforbrug i 7,5Met og 7,5MetDexa sammenlignet med de andre grupper (P<0.05). Fra dag 15 ens morfinforbrug i alle grupper Klager over ”gastric upsetting”, obstipation, dysfori og søvnbesvær var ens mellem grupperne ved dag-7, -14 og -21 (P>0.05). Mindre træthed og bedre appetit i 7.5MetDex på dag 7 til 14 evalueringerne(P<0.005). Fatigue bedredes for både Dexa og 7.5MetDexa fra dag 7 til 14 (P<0.005)
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	P-værdier med signifikansniveau på 0,05

3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Voksne cancer patienter , 60-70% havde metastaser
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Pain clinic
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	Et cancer-center i Sao Paolo, Brasilien
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Resultaterne viser, at der ikke er effekt af lidokain overfor placebo. Man kunne gentage undersøgelsen uden at kombinere med lidokain

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Lundorff L, Sjøgren P, Hansen OB, Jonsson T, Nielsen PR, Christrup L

Switching from high doses of pure μ-opioid agonists to transdermal buprenorphine in patients with cancer: a feasibility study.

Tidsskrift, år: J Opioid Manag. 2013;9:255-62.

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell og Tina Harmer Lassen

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.21 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at evaluere den analgetiske effekt af transdermal buprenorfin hos patienter, der tidligere har modtaget høje doser af μ-opioid agonister (>150 mg morfin-ækvivalenter dagligt).
1.22 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Nej. Det er ikke et RCT-studie.
1.23 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke relevant. Ikke et RCT-studie

1.24 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ikke relevant.
1.25 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ikke relevant.
1.26 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	ja
1.27 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ikke relevant.

1.28 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	13 ud af 18 inkluderede patienter indgik i analyserne (frafald på 28%)
1.29 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja, men kun på de 13 patienter, der var tilbage (per protokol analyse).
1.30 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant.
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 undersøgelsesresultatet?	Der er ingen kontrolgruppe. Lille studiepopulation.
2.11 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Formentlig
2.12 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	

3.19 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Skift fra højdosis ren opioid agonist (150- 516 mg morfinækvivalenter) til transdermal buprenorfin (52,5 – 140 µg/time).
3.20 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Smertelindring, smerteintensitet, livskvalitet og bivirkninger
3.21 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	18 men kun 13 gennemførte studiet.
3.22 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt målt i logistisk regressionsmodel ved sammenligning af effekt fra baseline til efter skifte.
	Efter skifte var der ingen ændring i smerteoplevelse, men signifikant nedsat fatigue og forbedring i almen velbefindende. Det konkluderes, at det er muligt at skifte fra uden at der ses antagonistiske effekter.
3.23 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	ja
3.24 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Cancer patienter: 10 kvinder og 8 mænd. Median alder var 64,5 år.
3.25 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	4 hospitaler i Danmark
3.26 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	4 centre.
3.27 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Lille studiepopulation, ikke et RCT (ikke randomiseret og heller ingen kontrolgruppe) og derfor stor metodisk usikkerhed forbundet med resultaterne.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review.

Tidsskrift, år: Palliat Med. 2011 Jul;25(5):504-15.

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell, Jakob Sørensen og Nan Sonne

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.1 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.2 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.3 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.4 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.5 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ikke relevant
1.6 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja, men forskellig evidens bag

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN

2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+

2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Metodiske svagheder i de inkluderede studier samt inklusion af ikke-randomiserede, kontrollerede studier kan have påvirket resultaterne.
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT'er og prospektive studier
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	<u>Skift mellem opioider og ratioer herfor:</u> • Buprenorfin • Hydromorfon • Fentanyl • Oxycodon • Morfin • Metadon
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Ratioer for skift
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ikke i review, men i original studier
3.5 Er potentielle confoundere taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Vides ikke
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Voksne kræftpatienter med cancersmerte

3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	
	Alle patienter skal vurderes individuelt specielt relevant ved skift til metadon. Skiftet mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er forudsigeligt ved lave doser.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Lo Presti C, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versusproportional doses.

Tidsskrift, år: Curr Med Res Opin 2012a;28(6):963-8.

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen og Nan Sonne

1. Intern gyldighed

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.7 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.8 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.9 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja
1.10 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.11 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Nej. Ikke patient og behandler

1.12 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.13 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.14 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	89 % (71 ud af 80)

1.15 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja ser sådan ud
1.16 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Vides ikke
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.4 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.5 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	I nogen grad pga. manglende blinding
2.6 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.7 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.8 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	T gruppe: Fentanyl titreringsgruppe P gruppe: Fentanyl proportional gruppe 100 µg./60 mg. morfin

3.9 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Effektmål: • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger • PN medicin • Patienttilfredshed
3.10 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	71 (hhv. T-gruppe: 35 og P-gruppe: 36)

3.11 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	NRS skala fra 0-10
3.12 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja
3.13 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	82 kræftpatienter med gennembrudssmerter i behandling med mere end 60 mg. Morfinækvivalenter per døgn
3.14 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Multicenter studie med enheder fra Italien
3.15 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	7
3.16 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, titel: Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients.

Tidsskrift, år: Support Care Cancer 2012b;20:191–194

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen, Asbjørn Ziebell og Nan Sonne	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ikke relevant, deskriptivt studie
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke relevant, deskriptivt studie
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ikke relevant, deskriptivt studie
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ikke relevant, deskriptivt studie
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?	Ikke relevant, deskriptivt studie
1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	17 ud af 19
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke relevant, deskriptivt studie
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant
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?	I høj grad
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, men kun under specialiseret behandling under indlæggelse
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Skift fra oxycodon til metadon. Stop and go metode
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Tid til stabil smertelindring Ratio oxycodon/metadon Bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	19
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	VAS 0-10
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Nej
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	19 patienter med fremskreden kræft med behov for opioid skift. I gennemsnit fik patienter inden skift 306 mg. (20-960 mg.) Oxycodon per døgn

3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Akut palliativ enhed
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Få patienter og ikke randomiseret og ikke kontrolleret. Stor dosisvariation i oxycone fra start

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen Ø, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomized clinical phase II trial.
Tidsskrift, år: Eur J Cancer 2011; 47: 2463-70

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen, Asbjørn Ziebell og Nan Sonne

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Nej
1.6 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Smerteintensitet og bivirkninger
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)	66 % (28 patienter)
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Vides ikke

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 er sandsynligt, men manglende blinding og muligvis manglende intention to treat analyse kan have påvirket resultaterne
2.3 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Det vurderes, at interventionen er årsagen til de effekter, der findes
2.4 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Skift fra højdosis morfin/oxycodon til metadon ved: • Gruppe 1: Stop and go (SAG) • Gruppe 2: 3 dages (3DS) strategi
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Smertelindring Bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	42 patienter (28 med i analyser)
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Smerteintensitet og bivirkningsfrekvens Der er ikke signifikant forskel mellem grupperne i smerteintensitet og bivirkningsfrekvens
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja 95 % CI
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Kræftpatienter med smerte og/eller bivirkninger

3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	4 forskellige norske hospitaler
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	4
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der var flere alvorlige bivirkninger og dropouts i SAG gruppen

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Nicholson AB

Methadone for Cancer Pain

Tidsskrift, år: The Cohrane Library 2007, issue 4

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, sammenligning af metadon med andre opioider i effekt og bivirkninger
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	ja
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja

1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**++**
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	9 RCT, 6 dobbeltblindet og 2 cross-over 459 inkluderede og 392 fuldførte patienter
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Metadon overfor andet aktivt oipioid: morfin, dextromoramid, petidin, diamorphine Effektmål: reduktion i smerteintensitet, bivirkninger, compliance, patienttilfredshed, og QOL
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Resultater: ingen forskel i analgetisk effekt. Ved stratificering for neuropatiske smerter fandtes ingen forskel i effekt Flere dropouts pga bivirkninger ved længere end 28 dages behandling i metadongruppen Tilråder at metadonbehandling håndteres af erfarne klinikere
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Nej

3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	

3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Stanislava Novotna, Klara Valentova, Jitka Fricova, Eva Richterova, Sarka Harabisova, Francoise Bullier, Francoise Trinquet

A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Cancer

Tidsskrift, år: Clin Ther. 2014;36:357–367

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Jakob Sørensen

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, formålet med studiet var at undersøge effekt og "safety" af subligual fentanyl citrat SFC til behandling af gennembrudssmerter hos cancerpatienter

1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja, det var et randomiseret, dobbeltblindet cross-over studie.
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	ja
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, randomisering skete via et interaktivt web-baseret randomiseringssystem
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	ja
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, pn forbrug af opioid blev noteret som effektparameter

1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	78 patienter blev randomiseret, 2 patienter udgik før de fik en eneste dosis projektmedicin. 3 patienter udgik af den efter følgende observationsperiode.
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Modificeret "intention-to-treat" analyse
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke rapporteret
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?	

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?	Effekt af forud titreret dosis af subligual fentanylcitrat SFC versus placebo ved gennembrudssmerter
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Spid, PID, smertelindring, bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv.	73/78 patienter gennemførte RCT-delen 436 episoder med gennembrudssmerter
kontrolgruppen).	BTP blev behandlet med SFC og 218 med placebo.
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Sammenlignet med placebo var gennemsnitlige SPID for patienter med BTP episoder behandlet med SFC significant højere fra 6 minutter (p< 0,02) til 60 minutter (p<0.0001). Der var signifikant færre, der anvendte pn i FBC-gruppen gruppen sammenlignet med placebo-gruppen(p< 0.0001). Bivirkninerne var lette til moderate: opkastning (5.5%), kvalme (4.4%), diare (3.3%), mundtørhed (3.3%), og somnolens (2.2%).
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier

3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Voksne cancerpatienter med smerter i behandling med stærkvirkende opioid: fentanylplaster (78%), hydromorfon (11%), og oxycodon (8.8%)
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Det er ikke oplyst
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	21 cancercentre i Tjekkiet.
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Sublingual fentanyl citrat ser ud til at have hurtigere effekt end de andre orale transmucosale fentanyl præparater.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Oldenmenger WH, Lieverse PJ, Janssen PJ, Taal W, van der Rijt CC, Jager A

Efficacy of opioid rotation to continuous parenteral hydromorphone in advanced cancer patients failing on other opioids.

Tidsskrift, år: Support Care Cancer 2012;20:1639-47

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne 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
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Nej, retrospektivt deskriptivt studie

1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke relevant, deskriptivt studie
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	ikke relevant
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Nej
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?	Ikke relevant
1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Ikke relevant, da det er et retrospektivt studie. Der indgik 104 patienter i undersøgelsen.
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke relevant
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant
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?	Deskriptivt studie uden kontrolgruppe
2.3 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Formentlig
2.4 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, patienter med fremskreden cancer
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	

3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Opioid skift til kontinuerlig parenteral hydromorfon: 19 patienter fik morfin, 79 fik fentanyl og 6 fik oxycodon, før de blev skiftet til subkutan hydromorfon. Patienterne, der indgik i studiet, fik mediant 600 mg oral morfinækvivalenter daglig
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Smertelindring Bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	104 patienter i alt
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Analgetisk effekt og Bivirkninger

3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja, p-værdier
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Patienter med fremskreden cancer
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Palliativ enhed
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Pigni A, Brunelli C, Caraceni A.

The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review.

Tidsskrift, år: Palliate Med 2010;25:471-7

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.12 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.13 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.14 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.15 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.16 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja, men ikke i en metaanalyse
1.17 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja, men der er bias i de inkluderede studier og lav metodisk kvalitet

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? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT, CCT, ukontrollerede studier
3.11 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Hydromorfon vs. Andre opioider
3.12 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Smertelindring Bivirkninger
3.13 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja
3.14 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Ja
3.15 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Kræftpatienter
3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Forskellige centre
4. GENERELLE KOMMENTARER	
	Metodiske problemer i inkluderede studier

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancerpain: an EPCRC opioid guidelines project. Tidsskrift, år: Palliat Med. 2011 Jul;25(5):578-96.	
Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Asbjørn Ziebell	
1. INTERN TROVÆRDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Kun søgt i Pubmed, hvilket kan have medført, at relevante undersøgelser ikke er blevet fundet.
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Potentielle bias på tværs af i de inkluderede studier blev ikke vurderet.
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja, men kun narrativt
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+

2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Reviewet inkluderer både RCT'er og ikke-randomiserede studier. Mange af de inkluderede studier havde lav metodisk kvalitet, hvilket kan have medført bias. Endvidere er der kun søgt i Pubmed-databasen, og de inkluderede artikler er ikke blevet kvalitetsvurderet.
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT og ikke randomiserede studier
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	TD, Parenteral, Rectal, SC, IV, Oral, Transmucosal, buccal og nasal
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Smerteintensitet Smertelindring Bivirkninger
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja
3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej, kun i det omfang, at der er taget højde for confoundere i de inkluderede studier.
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Voksne kræftpatienter
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen*	Forskellige steder

praksis, amt).	
4. GENERELLE KOMMENTARER	
	Få RCT studier og ingen blindede

SfR Checkliste 3: Kohorteundersøgelser

Forfatter, titel: Suresh Reddy, David Hui, Badi El Osta, Maxine de la Cruz, Paul Walker, J. Lynn Palmer, and Eduardo Bruera.

The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval

in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study

Tidsskrift, år: JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE 2010; 13, 33-38

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.31 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	ja
UDVÆLGELSE AF DELTAGERE	
1.32 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?	Ikke relevant. Der er ingen kontrolgruppe.
1.33 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?	Ikke relevant. Der er ingen kontrolgruppe.
1.34 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?	ja
1.35 Hvor stor en del af undersøgelsens deltagere udgik før tid?	Ud af 100 patienter udgik henholdsvis 36%, 59 % og 73 % efter henholdsvis 2 uger, 4 uger og 8 uger.
1.36 Er der en sammenligning af eksponerings-status for gennemførende deltagere og de, der udgik?	ja

Vurdering

1.37 Er målene (outcomes) klart definerede?	ja
1.38 Er vurderingen af målene (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus?	nej
1.39 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af målene (outcomes)?	nej

1.40 Var metoden til at bedømme eksponerings-status eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?	ja
1.41 Er der evidens for, at metoden til bedøm-melse af målene (outcomes) var troværdig og pålidelig?	ja
1.42 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?	
Confounding	
1.43 Er de vigtigste confoundere identificeret og medindraget i tilstrækkelig grad i under-søgelsesdesign og analyserne?	
statistik	
1.44 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?	nej
1.45 Er der anført sikkerhedsintervaller?	nej
1.46 Er der opgivet et mål for *goodness-of-fit* for eventuelle multivariate analyser?	
1.47 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?	
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.13 Hvor godt forsøgte undersøgelsen at mini-mere risikoen for bias eller confounding? Hvor godt blev der påvist en årsagssammenhæng (association) mellem eksponeringsstatus og virkning (mål)? *Anfør ++, + eller ÷.*	+
2.14 Med baggrund i kliniske overvejelser, eval-uering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkning-en skyldes undersøgelsens "intervention"?	ja
2.15 Er undersøgelsens resultater direkte anvendelige på referenceprogrammets patientmålgruppe?	ja

3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.28 Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?	undersøgelse af metadons effekt på QTc interval
3.29 Hvilke mål (outcomes) er vurderet?	QTc længde før og efter metadonbehandling og risiko for arytmier.

3.30 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (*totalt og i eksponerede- og ikke-eksponeredegruppe).*	100
3.31 Hvorledes er årsagssammenhængen angivet (*f.eks. OR, RR*)? Og i hvilken retning gik den målte sammenhæng?	Hos cancerpatienter med initalt forlænget eller med normal QTc er der ikke øget risiko for arymier. Maximal dosis under 100 mg metadon
3.32 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen) *(fx køn, alder, sygdomsprævalens)* ?	cancerpatienter
3.33 Hvorfra er deltagerne rekrutteret *(fx. by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt)* ?.	ikke beskrevet
3.34 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (*Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning).*	stort drop out og relativet få patienter

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS.

Oxycodone for cancer-related pain (Review)

Tidsskrift, år: The Cochrane Library 2015, issue 2

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Tina Harmer Lassen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?

1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at vurdere analgetisk effekt og bivirkninger af oxycodon hos voksne cancerpatienter med smerter.
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Der er undersøgt hhv. analgetisk effekt og bivirkninger. Imidlertid rapporteres det, at der mangler effektdata hos 20% af de inkluderede patienter, og bivirkningsdata på 15% af de inkluderede patienter.
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Der er ikke taget højde for forskelle i smerteintensitet i studiepopulationerne. Effekten af oxycodon kan være variabel afhængig af smerteintensitet. Dette er en svaghed ved studiet.

1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	+ Mangelfuld oplysning om smerte-intensitet i de inkluderede studier.
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Vides ikke

2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCTer
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Oxycodon (enhver dosis, depot eller hurtigtvirkende, enhver administrationsform) versus oxycodon (enhver dosis, depot eller hurtigtvirkende, enhver administrationsform) Oxycodon (enhver dosis, depot eller hurtigtvirkende, enhver administrationsform) versus andet stærkt virkende opioid (enhver dosis, depot eller hurtigtvirkende, enhver administrationsform). Oxycodon (enhver dosis, depot eller hurtigtvirkende, enhver administrationsform) versus placebo.
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Gennemsnitlig forskel i smerteintensitet og forekomst af bivirkninger.
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja, der er foretaget meta-analyser med 95% CI
3.5 Er potentielle confoundere taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT- studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Voksne patienter med forskellige cancerdiagnoser og smerter.

3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS

Buprenorphine for treating cancer pain (Cochrane Review)

Tidsskrift, år: Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3.

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Tina Harmer Lassen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at vurdere effekten og bivirkninger af buprenorfin ved smertebehandling af kræftpatienter.

1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Der blev søgt i følgende databaser: • CENTRAL (the Cochrane Library) issue 12 or 12 2014 • MEDLINE (via OVID) 1948 to 20 January 2015, • EMBASE (via OVID) 1980 to 20 January 2015. • ISI Web of Science (SCI-EXPANDED & CPCI-S) to 20 January 2015 • ISI BIOSIS 1969 to 20 January 2015 • ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/; metaRegister of Controlled Trials (mRCT) (http:// • www.controlled-trials.com/mrct/). • the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal (http://apps.who.int/trialsearch/) • Proceedings of the Congress of the European Federation of International Association for the Study of Pain (IASP; via European Journal of Pain Supplements) on 16 February 2015 Endvidere blev der søgt i referencelisterne på de identificerede artikler.

1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Følgende outcomes er vurderet: Smerteintensitet, smertereduktion og bivirkninger. Outcomes skulle være patientrapporteret.
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	ja
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	ja

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**++**
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	19 RCT
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	• Sublingual versus subkutan Buprenorfin (24 timer) • Transdermal Buprenorfin versus placebo (6-14 dage) • Transdermal Buprenorfin versus depotmorfin (8 uger) • Transdermal Buprenorfin versus transdermal Fentanyl (6 uger) • Epi buprenorfin versus epi morfin single dose (n=6/6) Endvidere er der inkluderet studier, der sammenligner buprenorfin med svage opioider og non-opioider, som ikke er relevante for denne retningslinje.

2.4	Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	<u>Sublingual versus subkutan buprenorfin (1 RCT):</u> • N=10 og 7. Begge grupper havde 50% reduktion i smerteintensitet efter hhv. 63+/-22 min og 94+/- 23 min ingen forskel i virkningsvarighed (6-8 timer). Ingen forskel i bivirkninger mellem de to grupper. <u>TD Bup versus placebo (4 RCT'er):</u> • **Poulain 2008**: n=94 og 95 viste signifikant effekt af Bup 70 mikrog/t sammenlignet med placebo i 2 uger. Der var 70/94 versus 47/95 responders (defineret ved: lavere smerteintensitet og mindre pn forbrug og højere patienttilfredshed) i henholdsvis Bup-gruppen og placebogruppen. Der var forholdsvis få patienter, der oplevede bivirkninger, eksempelvis obstipation hos 9/94 i

	Bub-gruppen og 2/95 i placebogruppen. • **Sittl 2003**: n=157, 77% cancerpatienter. Dosis-effekt studie, hvor der er sammenlignet placebo vs. 35 vs 52,5 vs 70 mikrog/t i 15 dage. Sammenlignet med placebo, var der signifikant flere responders (defineret ved max 1 p.n. dosis om dagen og tilfredsstillende smertelindring ved plasterskift) i de to laveste dosisgrupper. Der var i de fire grupper følgende reduktion i pn-forbrug: -8%, - 57%,-62%, -52%. Ingen forskel i bivirkninger mellem de 4 grupper. • I de to andre RCT'er udgjorde non-maligne patienter størstedelen af studiepopulationen. Disse studier fandt ikke forskel i effekt og bivirkninger på Bup og placebo. <u>TD Bup versus depotmorfin i 8 uger</u> • **Pace 2007:** n=26+26. Buprenorfin 35-52,5 mikrog/t/3.dag versus depotmorfin 60-90 mg/dag i 8 uger. Pn Tramadol 100-200 mg i begge grupper. Bup-gruppen havde signifikant lavere smerte score efter 2 uger og bedre livskvalitet end Morfin-gruppen. Morfin-gruppen havde signifikant højere forekomst af svimmelhed, obstipation og kvalme

	sammenlignet med Bup-gruppen. TD Bup versus TD fentanyl i 6 uger • Sarhan 2009: N=16/16 TD Bup 35-52,5-70 mikrog/t/3.d versus TD fentanyl 25-50- 75 mikrog/t/3.d i 6 ugerfandt ingen forskel i gennemsnitlig smerte score, men højere forekomst af træthed og lokale hudkomplikationer end i i Bup-gruppen sammenlignet med Morfin-gruppen. Epidural Bup versus epidural morfin single dose • Pascualucci 1987: n=6/6. Flere bivirkninger i Bup gruppen: 8 i alt versus 4 i alt i Morfingruppen.
2.5 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	nej
2.6 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	ja
2.7 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Meget blandede cancerpopulationer og artikler med både cancer og ikke-cancerpatienter
2.8 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Ikke oplyst
4. GENERELLE KOMMENTARER	

	Generelt var evidensen af lav kvalitet Vanskeligt at give råd om startdosis af buprenorfin, og langsom optitrering anbefales Forfatterne foreslår at anbefale buprenorfin som 4. valg af opioid efter morfin, oxycodon og fentanyl.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Shimoyama N, Ikuo Gomyo, Nobuyuki Katakami, Masakuni Okada, Nobuyuki Yukitoshi, Eri Ohta, Megumi Shimoyama

Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-contrlled, double-blind phase III trial

Tidsskrift, år:Int J Clin Oncol 2015b 20: 198-206

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen, Asbjørn Ziebell og Nan Sonne

1. Intern gyldighed

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja

1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Delvist
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Delvist
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)	1: Titereringsfase: n=42 2: Dobbeltblind: n=37 Afsluttet dobbeltblind: n=32
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)?	Uklart
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?	Delvist blindet, hvilket kan give bias. Ingen opgørelse af bivirkninger i forhold til placebo. Desuden et firmasponsoreret studie.

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?	1: Tirering af effektiv dosis transmucosal fentanyl til gemmebrudssmerter. 2: Herefter undersøges den effektive dosis overfor placebo
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	1:Antal ptt der opnår tilfredsstillede titrering 2: Pain relief og pain intensity difference
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	42 i titreringsfase og 37 indgår i dobbeltblindet undersøgelse overfor placebo – 32 gennemfører
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	1:Tilfredshed ved indtitrerede dosis på 0-4 punktskala, hvor effekt er defineret som 0-3 Effektiv dosis findes hos 90,5 % 2: Effektive dosis er bedre end placebo p< 0.001
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	1: nej 2: ja
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Blandet cancerpopulation
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Japan

3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	Flere japanske centre
3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Firmasponseret studie

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel: Naohito Shimoyama, Ikuo Gomyo, Osamu Teramoto, Keisuke Kojima, Hitomi Higuchi, Nobuyuki Yukitoshi, Eri Ohta, Megumi Shimoyama

Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain

Tidsskrift, år: Japanese Journal of Clinical Oncology, 2015a, 45(2) 189–196

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Jakob Sørensen

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja Det var et effekt og safety multicenter fase-3 studie om sublingual fentanyl SFT til behandling af gennembrudssmerter, hvor SFT dosis bestemmes ud fra pn-doser morfin ved brug af konverteringsratio 1/50 og 1/25.
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja, det var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret crossover studie og en ikke-blindet kontrolgruppe, der fik aktivt lægemiddel.
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	ja
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Randomiseringsmetoden er ikke beskrevet

1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Delvis. I grupperne, der var randomiseret til to titreringsperioder (ratio 1/50 eller 1/25), var patienterne og behandlerne blindet (dobbelt-blindet). Patienterne fik i hver periode 2 doser SFT og en dosis placebo. Investigator og patienter var ikke blindet mht hvilken titreringsperiode de var i (ratio 1/50 og ratio 1/25).

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)	47/51 inkluderede patienter fuldførte studiet
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke oplyst
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Det er ikke oplyst om resultaterne var homogene mellem de 25 centre i Japan.
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?	Kun delvist blindet, hvilket kan give bias. Firmasponsoreret studie.
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?	Sublingual fentanyl tablet (SFT) sammenlignet med placebo og vanlig pn oral Morfin. Ratio morfin/SFT 1/50 lav dosis eller 1/25 høj dosis blev beregnet ud fra den dosis pn morfin, der blev brugt i observationsfasen.
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	PID30, VAS 0-100 mm Smertelindring efter 30 og 60 minutter Bivirkninger
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	I høj dosis SFT deltog n=50/51 I lav dosis SFT deltog n=49/51 I placebo deltog n=51/51 I den aktive kontrolgruppe deltog Vanlig pn oral morfin n=48/51
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Forskel i smerteintensitet efter 30 minutter var i de to SFT-grupper større sammenlignet med placebo-gruppen.
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	95% sikkerhedsintervaller
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Cancerpatienter mellem 20 og 80 år
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Japan
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	25 centre

3.9 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Konklusion: Til behandling af gennembrudssmerter var FBT svarende til 1/50 af pn morfin dosis (op til 20 mg) effektivt og sikkert, mens den høje dosis FBT med ratio 1/25 medførte overdoseringssymptomer. Firmasponsoreret studie.
	En begrænsning ved dette studie er, at det er afgrænset til patienter behandlet med op til 20 mg oral morfin for gennembrudssmerter.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M., Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review.

Tidsskrift, år: Palliat Med. 2011 Jul;25(5):478-87.

Checkliste udfyldt af: Asbjørn Ziebell og Jakob Sørensen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja

1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	++
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	11 RCT og 2 metaanalyser
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Transdermal fentanyl og buprenorfin
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Smerteintensitet efter behandling og bivirkninger
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Nej
3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Vides ikke

3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Kræftpatienter med smerter
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Wiffen PJ, Derry S, Moore RA

Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain (Review)

Tidsskrift, år: Cochrane Database of Systematic Reviews 2014

Checkliste udfyldt af: Nan Sonne og Asbjørn Ziebell

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja. Litteratursøgningen var baseret på eksisterende Cochrane reviews om opioid til behandling af cancersmerter.
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja

1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ikke relevant, da outcome i artiklen udelukkende er bivirkninger.
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Bivirkninger var ikke primært outcome i nogen af de inkluderede studier. Nomenklaturen for bivirkninger er forskellig i artiklerne, og derudover er det et generelt problem med ukomplette data på bivirkninger. Undersøgelserne giver derfor formentlig ikke det reelle billede af bivirkninger. Et mere hensigtsmæssigt studiedesign ville have været at sortere efter artiklernes validitet/kvalitet, dvs. at kombinere de studier, der var mest komplette mht. rapportering af bivirkninger.
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**+**
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Der kan være en bias i rapportering af bivirkninger som følge af ukomplette data om bivirkninger i de inkluderede studier.
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Smertebehandling med opioider (morfin, fentanyl, oxycodon eller kodein)

3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Undersøgte bivirkninger var : • påvirkning af bevidsthedsniveau • tørst • appetit • obstipation • somnolens • kvalme • tør mund • opkast • anorexi • svimmelhed • svækkelse • diarre • søvnløshed • humørændringer • hallucinationer • dehydrering

3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Nej
3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Ikke relevant
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Voksne cancerpatienter
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Wiffen PJ, Wee B, Moore RA.

Oral morphine for cancer pain.

Tidsskrift, år: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, 7.

Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen og Nan Sonne

1. INTERN TROVÆRDIGHED

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

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN

2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	++

2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Oral morfin vs. placebo, eller morfin i forskellige administrationsformer eller andre opioider/non-opioider
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Effektmål: • Andel med lette/ingen smerter • Smertelindring • bivirkninger
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja
3.5 Er potentielle confoundere taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT- studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	kræftpatienter med smerter
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser	
Forfatter, titel: Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients Tidsskrift, år: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD004311. DOI: 10.1002/14651858.CD004311.pub3.	
Checkliste udfyldt af: Jakob Sørensen og Nan Sonne	
1. INTERN TROVÆRDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.4 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	**++**
2.5 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	

2.6 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.8 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RTC
3.9 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Opioid PN medicin vs. aktiv eller placebo. Specifikt findes resultater om: • transmucosal opioid vs. placebo • transmucosal opioid vs. oral morfin • Intranasal fentanyl spray vs. oral transmucosal fentanyl citrate • Oral transmucosal fentanyl citrate vs. intravenous morfin
3.10 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	smerteintensitet bivirkninger
3.11 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja
3.12 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Vides ikke
3.13 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Kræftpatienter med gennembrudssmerter
3.14 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Forskellige steder
4. GENERELLE KOMMENTARER	

Bilag 5 – Resumé

<table>
<tr><td colspan="4">Titel:

Klinisk retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb</td></tr>
<tr><td>Forfatter-

gruppe</td><td colspan="3">Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af det palliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner) (www.dmcgpal.dk)

Arbejdsgruppe:
Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet.
Asbjørn Ziebell, overlæge, Diakonisse Stiftelsens Hospice.
Jakob Sørensen, overlæge, Palliativt team Fyn,
Odense Universitetshospital

Kontaktperson:
Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet. E-mail: Nan.sonne@regionh.dk

Konsulenter:
Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget opdatering af systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt.
Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt.
Mathilde Adsersen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har vejledt metodemæssigt.</td></tr>
<tr><td>Godkendt af</td><td>Godkendt af, den</td><td>Dato for revision:</td><td>Ophørs dato:</td></tr>
<tr><td>Baggrund</td><td colspan="3">WHO`s analgetiske trappe blev internationalt anerkendt i 1996, som et behandlingsprincip i anvendelsen af opioider til patienter med cancersmerter (8). I WHO's smertetrappe deles den medikamentelle behandling ind i non-opioider, opioider og adjuverende analgetika.

I Europa har EAPC (European Association of Palliative Care) fulgt op på WHO's anbefalinger, specielt vedrørende opioider, med retningslinjer og rekommandationer i 1996 og 2001. En omfattende evidensbaseret opdatering af disse guidelines er udkommet i 2011 (4). Disse guidelines danner baggrund for denne nationale retningslinje, som vil kunne anvendes til at understøtte klinisk praksis i Danmark på et evidensbaseret grundlag.

Denne danske retningslinje tager udgangspunkt i anbefalinger fra EAPC, idet de fokuserede spørgsmål udspringer af de</td></tr>
</table>

	tilhørende systematiske reviews. Følgende opioider er medtaget i retningslinjen: buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin og oxycodon.
Formål	At skabe evidensbaserede anbefalinger for opioid smertebehandling i specialiseret palliativ indsats i Danmark, således at patienterne får sufficient og ensartet smertebehandling.
Anbefalinger	**Anbefalinger** **I. Valg af opioid** 1. *Hvilken evidens er der for, at ét stærkt virkende opioid (morfin, hydromorfon, oxycodon, metadon, fentanyl, og buprenorfin) reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre stærkt virkende opioider hos voksne patienter med cancersmerter?* Der er svag evidens for, at der ikke er forskel i analgetisk effekt mellem de stærkt virkende opioider hos cancerpatienter med moderate til stærke smerter (12,13,23,25,28), med undtagelse af transdermal buprenorfin, hvor der ikke foreligger tilstrækkelig evidens til at kunne vurdere, hvor dette opioid kan have anvendelse fremfor andre stærke opioider (15,29). Metadon har sammenlignelig analgetisk effekt med andre stærke opioider, men det tilrådes, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling (16,26). Der er endvidere svag evidens for, at der ikke er forskel i bivirkninger mellem de stærktvirkende opioider (12,13,23,25,28). En metaanalyse antyder, at forekomsten af obstipation er mindre hos patienter, der har fået transdermal fentanyl sammenlignet med morfin, men de inkluderede studier er af lav metodisk kvalitet (28). **Anbefaling nr. 1** **Morfin, oxycodon, hydromorfon og transdermal fentanyl kan anses for at være ligeværdige med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger til behandling af moderate til svære cancersmerter. De kan således alle anbefales til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter. Metadon bør kun anvendes af læger, der har erfaring med dette lægemiddels særlige farmakokinetiske profil (12)(Ia);** (13)(Ia);(15)(Ia);(16)(Ia);(23)(Ia);(24)(Ib);(25)(Ia);(26)(Ia);(28)(Ia)

;(29)(Ia) **B*.**

2. Hvilken evidens er der for, at ét opioid har større effekt på gennembrudssmerter og/eller giver færre bivirkninger end andre opioider og/eller placebo hos voksne patienter med cancersmerter?

Data fra et systematisk review og en række RCT'er viser, at oral transmucosal fentanyl reducerer gennembrudssmerter signifikant bedre end placebo. Endvidere er der evidens for, at oral morfin og oral transmucosal fentanyl har sammenlignelig analgetisk effekt og bivirkninger. Transmucosal fentanyl har imidlertid hurtigere indsættende effekt end oral morfin. Ligeledes er der evidens for, at intravenøs morfin og nasal fentanyl er sammenlignelige med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger (31).

Anbefaling nr. 2

Ved gennembrudssmerter skal hurtigtvirkende opioid (eksempelvis oral morfin eller oral transmucosal fentanyl) anvendes (31)(Ia);(32)(Ib);(33)(Ib);(34)(Ib);(35)(Ib) **A.**

Ved hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter bør intravenøs morfin eller nasal fentanyl anvendes (31)(Ia) **A.**

3. Hvilken evidens er der for, at depotopioid reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end hurtigtvirkende opioid hos voksne patienter med cancersmerter?

En række RCT studier har vist, at der ikke er forskel i analgetisk effekt og bivirkninger mellem depotmorfin og hurtigtvirkende morfin (23).

Anbefaling nr. 3

Depotmorfin og hurtigtvirkende morfin kan betragtes som ligeværdige præparater i forhold til analgetisk effekt og bivirkninger til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter (23) (Ia) **B* .**

II. Administration af opioider

Én titreringsmetode vs. andre titreringsmetoder

4. Hvilken evidens er der for, at én titreringsmetode reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre titreringsmetoder hos voksne patienter med cancersmerter?

Der er svag evidens for, at oral titrering med depotmorfin og hurtigtvirkende morfin er sammenlignelige med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger (14).

Anbefaling nr. 4a

Hos cancerpatienter med moderate til stærke smerter kan titrering med depotmorfin eller titrering med hurtigtvirkende oral morfin anvendes ligeværdigt i forhold til analgetisk effekt og bivirkninger (14)(Ia) **B*.**

Der er endvidere svag evidens for, at intravenøs titrering med morfin medfører hurtigere analgetisk effekt sammenlignet med oral titrering med morfin. Efter 24 timer er den analgetiske effekt sammenlignelig (14).

Anbefaling nr. 4b

Hos cancerpatienter med behov for akut smertelindring (indenfor minutter til timer) kan intravenøs titrering med morfin med fordel anvendes fremfor oral titrering med morfin. Ved titrering med begge løsninger skal patienter have adgang til hurtigvirkende opioid ved behov (14)(Ia)**B*.**

5. Hvilken evidens er der for at peroralt opioid reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre administrationsformer (subkutan, intravenøs, transdermal, nasal, buccal, sublingual, rektal eller spinal (epidural/intrathecal) hos voksne patienter med cancersmerter?

   Studier omhandlende administrationsform, fortrinsvis med lavt evidensniveau, viser, at der ikke er forskel i analgetisk effekt og bivirkninger ved forskellige administrationsformer (subkutan,

intravenøs, rektal og transdermal), når oral morfin ikke kan anvendes (19).

Anbefaling nr. 5a

Hos cancerpatienter med stærke smerter, hvor peroral opioid ikke er muligt, kan alternative administrationsformer anvendes (subkutan, intravenøs transdermal eller rektal)(19)(1a) **B*.**

Der er meget svag evidens for, at der ikke er forskel i analgetisk effekt mellem spinal indgift af morfin sammenlignet med andre administrationsformer. Der sås færre bivirkninger ved brug af implanterbare intrathecale systemer sammenlignet med konventionel smertebehandling (22). Et RCT viste endvidere bedre analgetisk effekt af epidural metadon kombineret med dexamethason end placebo (40) (Ib). To RCT´er samt prospektive ikke-randomiserede studier, indikerer en bedre analgetisk effekt af spinal opioid, når det kombineres med lokal anæstetikum eller klonidin (22)(Ia).

A**nbefaling nr. 5b**

B**ehandling med epidural eller intrathecal opioid alene eller i kombination med lokal anæstesi eller klonidin eller dexamethason kan overvejes hos patienter, der ikke opnår tilstrækkelig analgetisk effekt eller har intolerable bivirkninger ved behandling med systemiske opioider** (22)(Ia); (40)(Ib) **B*.**

III. Skift mellem og kombination af opioider:

6. Hvilken evidens er der for, at skift fra et stærkt opioid til et andet reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end intet skift hos voksne patienter med cancersmerter?

I et systematisk review (17) fra 2011 fandt man ingen RCT-studier. De 11 prospektive studier var af vekslende kvalitet. Forfatterne konkluderer, at der mangler klar evidens for effekt af opioidskift med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger. Et senere åbent RCT-studie (41) sammenligner to forskellige metoder til at skifte fra et opioid til metadon. Studiet viser, at skift over en dag (stop and go) giver flere drops-outs og bivirkninger end skift over 3

dage. I et senere prospektivt studie (42) finder man imidlertid signifikant smertereduktion ved stop and go metoden ved skift fra oxycodon til metadon. Lundorff beskrev i 2013, at skiftet fra højdosis ren opioid agonist til transdermal buprenorfin var forbundet med nedsat fatigue og forbedring i almen velbefindende, men ingen ændring i smerteoplevelse (44).

Anbefaling nr. 6

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at kunne formulere anbefalinger for opioid skift. Deskriptive, kliniske studier viser, at opioidskift er en mulighed hos kræftpatienter med svære smerter og/eller bivirkninger (17)(Ia); (44) (III) **C.**

Én konverteringsratio vs. andre konverteringsratioer

7. *Hvilken evidens er der for, at én konverteringsratio mellem opioider reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end andre konverteringsratioer hos voksne patienter med cancersmerter?*

Anbefaling nr. 7

Ved skift mellem opioider kan følgende omregningsfaktorer anvendes:

Skift	Ratio	Validitet
Oral morfin til transdermal buprenorfin	75:1	lav
Oral morfin til transdermal fentanyl	100:1	høj
Oral morfin til oral oxycodon	1,5:1	høj
Oral morfin til oral hydromorfon	5:1	lav
Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj
Oral morfin til metadon#	5-10:1	-

#Specialistopgave

Alle patienter skal vurderes individuelt. Det er specielt relevant ved skift til metadon. Konverteringsratioen ved skift mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er mere sikker ved lave doser end ved høje doser (18)(Ia) **B*.**

Ved opioidskift på grund af uacceptable bivirkninger, men

god smertelindring, anses det for god klinisk praksis at sætte startdosis lavere end beregnet ud fra den ækvianalgetiske ratio og herefter titreres dosis i henhold til det kliniske respons (18)(Ia) **D.**

Kombination af to opioider vs. dosisforøgelse

8. *Hvilken evidens er der for, at kombination af to opioider reducerer smerte bedre og/eller giver færre bivirkninger end at øge dosis af ét opioid?*

I et systematisk review af Fallon fra 2011 blev det konkluderet, at den tilgængelige litteratur ikke er af en kvalitet, der kan understøtte brug af flere depotopioider samtidig (21)(Ia).

Anbefaling nr. 8
Der er ikke tilstrækkelig evidens til at kunne formulere en anbefaling for anvendelse af flere depotopioider samtidig.

IV. Leversvigt og nyresvigt:

9. *Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo blandt kræftpatienter med nyresvigt?*

Som følge af lav metodisk kvalitet af den foreliggende litteratur, er det ikke muligt at udlede en konklusion om forskel mellem opioider hos kræftpatienter med nedsat nyrefunktion. Der er fundet øget mængde metabolitter ved morfinbehandling hos kræftpatienterne med nedsat nyrefunktion (20). Ingen studier vedr. kræftpatienter med nyresvigt har tilstrækkelig kvalitet til at vurdere, om der er en forskel mellem forskellige opioider vedr. bivirkninger og forgiftninger.

Anbefaling nr. 9
Der er ikke tilstrækkelig evidens til at kunne formulere en anbefaling for anvendelse af et opioid fremfor et andet til patienter med nedsat nyrefunktion (GFR< 30 ml/min) (20)

Ved nyresvigt tilrådes, at opioider generelt anvendes med forsigtighed, og at man anvender opioider, som har lav forekomst af aktive metabolitter (eksempelvis fentanyl) (20) **D.**

10. *Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo*

	blandt kræftpatienter med leversvigt? Der er ikke identificeret studier, der beskriver bivirkninger/forgiftninger ved opioidbehandling af kræftpatienter med leversvigt.
Monitorering	Standard 1: Mere end 80% af cancerpatienter med moderate til stærke gennembrudssmerter er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende opioid. Indikator 1: Andelen af cancerpatienter med moderate til stærke gennembrudssmerter, der er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende opioid Monitorering 1: Journal eller database audit Standard 2: Mere end 80% af cancerpatienter med moderate til stærke smerter, som ikke kan indtage opioider oralt, har fået tilbudt opioid i alternative administrationsformer end peroral. Indikator 2: Andelen af af cancerpatienter med moderate til stærke smerter, som ikke kan indtage opioider oralt, der har fået tilbudt opioid i alternative administrationsformer end peroral. Monitorering 2: Journal eller database audit
Referencer	4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjøgren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68 8. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2nd edition) Geneva: WHO 1996. 12. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011;25:402-9. 13. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. Palliat Med 2011;25:471-7

14. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink P. Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review. Palliat Med 2011; 25: 424-30.

15. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M., Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. Palliat Med 2011 Jul;25:478-87.

16. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? Palliat. Med 2011;25:488-93.

17. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med 2011; 25: 494- 503.

18. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. Palliat Med 2011;25:504-15.

19. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moder ate to severe cancerpain: an EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2011 Jul;25:578-96.

20. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ., A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. Palliat Med. 2011; 25: 525-52.

21. Fallon MT, Laird BJA. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. Palliati Med 2011; 25: 597-603.

22. Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Opioid Guidelines Project. Palliat Med 2011; 25:560-77

23. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, 7.

24. Yu S, Shen W, Yu L, Hou Y, Han J, Richards HM. Safety and Efficacy of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release Versus Twice-Daily Oxycodone Hydrochloride Controlled-Release in Chinese Patients With Cancer Pain: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. J Pain 2014;15:835-844.

25. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart

JS. Oxycodone for cancer-related pain (Review). The Cochrane Library 2015, issue 2.

26. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev, 2007;17.

28. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;10.

29. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3.

31. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10.

32. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yukitoshi N, Ohta E, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. Japanese Journal of Clinical Oncology 2015a; 45: 189–196.

33. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, Okada M, Yukitoshi N, Ohta E, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. Int J Clin Oncol 2015b; 20:198-206.

34. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, Shinozaki K, Kunikane H, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, Adachi I, Yoshimoto T, Eguchi K. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain: Efficacy and Safety in Japanese Cancer Patients. J Pain Symptom Manage 2014;47:990- 1000.

35. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, Trinquet F. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients with Cancer. Clin Ther. 2014;36:357–367.

40. Lauretti, C C Rizzo, A L Mattos and S W Rodrigues. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. British Journal of Cancer 2013;108:259–264.

41. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen Ø, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in

	cancer patients? A randomized clinical phase II trial. Eur J Cancer 2011; 47: 2463-70. 42. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. Support Care Cancer 2012b;20:191–194. 44. Lundorff L, Sjøgren P, Hansen OB, Jonsson T, Nielsen PR, Christrup L. Switching from high doses of pure mu-opioid agonist to transdermal buprenorphine in patients with cancer: A feasibility study. J Opioid Management 2013; 9: 255-62. 46. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, issue 5.
Link	Link til en mere omfattende udgave af den kliniske retningslinje

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.