KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT

Farmakologiske interventioner til lindring af refraktær dyspnø hos voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
08. marts 2019 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
13. marts 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 08. marts 2024

INDEKSERING
Dyspnø, åndedrætsbesvær, symptomkontrol, palliativ behandling, lindring, uhelbredelig kræft, livets afslutning

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje 2
1. Anbefalinger 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 7
4. Referencer 24
5. Metode 26
6. Monitoreringsplan 31
7. Bilag 32

Om denne kliniske retningslinje

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). Vurdering af evidensens kvalitet og styrke af anbefalingerne er baseret på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (se bilag 1).
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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

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

1. Anbefalinger

1. **Anbefaling 1**

   ↑ Det kan overvejes at anvende opioider oralt eller parenteralt til lindring af dyspnø blandt voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase med fremskreden sygdom. (⊕◯◯◯) VERY LOW

2. **Anbefaling 2**

   ↓ Anvend kun benzodiazepiner til lindring af dyspnø hos voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase efter nøje overvejelse, da det er usikkert om der er en gavnlig effekt, og der er dokumenterede bivirkninger såsom døsighed og somnolens. (⊕⊕◯◯) LOW

3. **Anbefaling 3**

   ↓ Anvend kun corticosteroider til lindring af dyspnø hos voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase efter nøje overvejelse, da det er usikkert, om der er en gavnlig effekt. (⊕⊕◯◯) LOW

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Specifikt har retningslinjen til formål at opstille anbefalinger for farmakologiske interventioner til lindring af dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase, hvor behandling af underliggende årsager til dyspnø ikke er mulig (refraktær dyspnø).

Patientgruppe

Patienter ≥ 18 år, der har kræft og er i sen eller terminal palliativ fase. Patienterne kan være i eller kan have afsluttet palliativ antineoplastisk behandling, eller ikke have været i nogen form for antineoplastisk behandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Den primære målgruppe er læger og sygeplejersker i primær og sekundær sektor, der behandler voksne kræftpatienter med dyspnø i sen eller terminal palliativ fase.

Baggrund

Dyspnø regnes for at være et af de hyppigste og mest invaliderende symptomer hos voksne patienter > 18 år med kræft. Den mest effektive behandling er at behandle den grundlæggende sygdom, hvilket ikke er muligt hos patienter i palliativ fase. Normalfysiologisk opstår dyspnø ved øget fysisk anstrengelse.
Respirationen foregår normalt, uden at man er bevidst om det. Den styres af neurongrupper i medulla oblongata og fra kemoreceptorer i aorta, arteria carotis og medulla selv. Fra medulla eller over den motoriske cortex gives der besked til respirationsmusklerne om at fastholde eller ændre det respiratoriske arbejde. Den centrale koordination foregår i medulla, mens den bevidste oplevelse af dyspnø stammer fra den sensoriske cortex og opstår, når forholdet mellem det ventilatoriske krav og kroppens mulighed for at imødekomme dette, ikke stemmer overens. Dyspnø er multidimensionel og kompleks, og oplevelsen påvirkes både af følelsesmæssige og fysiske komponenter.
De bagvedliggende kliniske årsager til dyspnø kan skyldes obstruktion eller restriktiv lungefunktionsnedsættelse og nedsat diffusionskapacitet eller øget ventilatoriske krav samt en ekstraordinær anstrengelse for at kunne opretholde en normal ventilation.
Dyspnø hos kræftpatienter kan også skyldes komorbide tilstande (KOL, hjerteinsufficiens, anæmi, angst o.a.), hvor der i hvert enkelt tilfælde findes mulige behandlingstiltag, herunder medicinsk behandling (1).
Denne retningslinje omhandler refraktær dyspnø, hvor underliggende årsager til patientens dyspnø er søgt udredt og behandlet.

Definitioner

Dyspnø:
Dyspnø kommer fra det græske ord: dys (dårlig) og pnoe (åndedræt), og beskrives ofte som lufthunger, kortåndethed og ubehagelig vejrtrækning (2).

Kliniske manifestationer hos patienten kan være en øget respirationsfrekvens, hjertebanken, bleghed, kold og klam hud, evt. blåmarmoreret hud og rastløshed med behov for hyppige stillingsskift (3). Der er tale om et samspil mellem flere fysiologiske, psykologiske, sociale og miljømæssige faktorer, som kan fremkalde sekundære fysiologiske og adfærdsmæssige reaktioner.

Palliative faser:
Sundhedsstyrelsen inddeler palliation i følgende faser:

- *Tidlig palliativ fase*: Sygdomskontrollerende og livsforlængende behandling er relevant, har fokus på rehabilitering. Tilstanden kan vare i år.
- *Sen palliativ fase*: Sygdomskontrollerende behandling er ikke mulig, livsforlængende behandling kan være relevant, har fokus på forbedring af livskvalitet for patient og pårørende. Tilstanden kan være i måneder.
- *Terminal palliativ fase*: Patienten er døende, livsforlængende behandling er ikke relevant, har fokus på en værdig død og efterfølgende omsorg for de pårørende. Tilstanden kan vare i dage eller uger (4)

Hyppighed

Blandt patienter med lungekræft er prævalensen op til 85 % og blandt patienter med andre kræftlidelser i fremskreden stadie er prævalensen omkring 50 % (5). Symptomet tiltager med aftagende levetid (6). Dyspnø beskrives hos flere end 70 % af patienter med cancer i terminal fase inden for de sidste 6 leveuger.

Screening

Der findes forskellige skalaer til vurdering af dyspnø: ex. VAS, Borg (7) eller EORTC QLQ-C15-PAL (8).

Patientperspektiv

O'Driscoll et al. har indsamlet og analyseret data fra sygeplejenotater på 52 patienter med lungecancer mhp. en beskrivelse af de symptomer og konsekvenser af dyspnø, patienterne oplevede. Dyspnø var konstant til stede hos otte af patienterne, de øvrige 44 havde en intermitterende oplevelse af symptomet, som i særlig grad blev fremprovokeret af mobilisering og sindsbevægelser som gråd, latter, vrede, frygt og angst. Anfaldene varede 5 - 15 minutter.
Dyspnø er forbundet med en oplevelse af ikke at kunne få luft nok, hvorfor patienten evt. gisper efter vejret eller hyperventilerer. Patienten kan føle et bånd omkring brystet og evt. en fornemmelse af kvælning. Dette kan udløse en følelse af angst hos patienten, som kan gå over i egentlig panik og følelse af en truende død.

Dyspnø er ofte associeret med træthed og manglende energi, som betyder, at patienten ikke magter at deltage i sociale arrangementer eller blot i en samtale. Dette kan føre til en oplevelse af social isolation og depression. Dyspnø begrænser patienterne i at varetage dagligdags gøremål som personlig hygiejne, huslige aktiviteter og indkøb.

Som kompensation for dyspnø sætter nogle patienter tempoet ned og undgår de udløsende faktorer. De hviler sig mere, slapper af og lærer sig at acceptere hjælp (9).

Blandt hjemmeværende patienter er dyspnø en af de hyppigste årsager til akut indlæggelse og er derfor ofte medvirkende til at vanskeliggøre eller afbryde et ellers planlagt hjemmeforløb (10).

Problemstilling

Erfaringsmæssigt anvendes både farmakologisk og non-farmakologisk behandling af refraktær dyspnø. Evidensen for non-farmakologisk behandling vil blive undersøgt i en separat klinisk retningslinje. Farmakologisk behandling anvendes ofte i form af opioider administreret som; tablet eller oralopløsning, injektion subkutant eller intravenøst, eller nebuliseret i form af inhalationer. Opioider administreres i forskellige doser, alt efter om patienten er i opioidbehandling af anden årsag eller er opioidnaiv. Bivirkninger i form af respirationsdæmpning, afholder nogen fra at anvende opioider til lindring af dyspnø (1). Benzodiazepiner anvendes ofte der, hvor angst er en væsentlig komponent i patientens tilstand (1). Corticosteroider anvendes ofte til lindring af mange symptomer, der i blandt dyspnø.

I 2012 blev retningslinjen "Klinisk retningslinje for lindring af dyspnø hos voksne uhelbredeligt syge kræftpatienter", som blev udarbejdet under DMCG-PAL, udgivet. Da der kan være kommet ny evidens på området siden da, vil vi med denne opdatering og revidering af den farmakologiske del af retningslinjen, derfor undersøge, hvilken evidens, der er for anvendelsen af opioider, benzodiazepiner og corticosteroider i forskellige doser og forskellige administrationsformer på lindring af dyspnø hos den uhelbredeligt syge kræftpatient i sen eller terminal palliativ fase.

Afgrænsning

Et systematisk review publiceret i 2017, der omhandler non-opioid præparater til lindring af kronisk åndenød, har foruden benzodiazepiner også indsamlet evidensen for hhv. buspiron, antidepressiver (SSRI'er), antihistaminer, cannabinoider, nebuliseret furosemid og urte-baseret behandling blandt patienter med non-malign og malign sygdom (11). Reviewet, som afsluttede litteratursøgningen i november 2016 viser, at der er meget få studier blandt cancerpatienter på disse præparatgrupper (11). Da vi i arbejdsgruppen vurderer, at der i Danmark ikke er tradition for at anvende ovenstående non-opioider til behandling af dyspnø hos patienter med fremskreden cancersygdom, og at der på baggrund af ovenstående review synes at være meget lidt evidens for disse præparater på cancerpatienter, har vi valgt ikke at inddrage disse præparatgrupper i denne retningslinje.

3. Grundlag

Anbefaling 1

↑Det kan overvejes at anvende opioider oralt eller parenteralt til lindring af dyspnø blandt voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase med fremskreden sygdom. (⊕◯◯◯) VERY LOW

Arbejdsgruppens overvejelser

Anbefalingerne i denne kliniske retningslinje er blevet til ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer ud fra nedenstående overvejelser:

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Den gavnlige effekt af opioider versus placebo vurderes til at være lille, og der er en høj grad af usikkerhed omkring effekten. Evidensen tyder på, at der ikke er effekt af nebuliseret opioid. Endvidere er der større sandsynlighed for bivirkninger i form af obstipation, kvalme og opkast og døsighed sammenlignet med placebo. I overvejelsen af brug af opioider til behandling af dyspnø hos cancerpatienter skal der derfor tages højde for patientens præferencer samt bivirkningerne ved brug af opioid. Det er arbejdsgruppens vurdering, at fordelene ved opioidbehandling til lindring af dyspnø for cancerpatienter er marginalt større end ulemperne. Som følge af relativt få studier kun på cancerpatienter baseres anbefalingen også på evidens fra patientgrupper med non-malign fremskreden og terminal sygdom (12). Det er arbejdsgruppens vurdering, at effekten af opioider til lindring af dyspnø ikke er diagnoseafhængig i en grad, som taler imod at kunne overføre resultater fra studier med non-malign fremskreden sygdom til cancerpatienter. Dertil kommer, at en del patienter med fremskreden cancer, der lider af dyspnø, også har multimorbiditet i form af eksempelvis kronisk obstruktiv lungesygdom.
Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen er samlet set lav til meget lav.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at patienternes præferencer for behandling med opioider vil variere som følge af bivirkningerne ved behandlingen. Af betydning herfor vil være patientens tidligere erfaringer med opioidbehandling og hvorvidt patienten aktuelt er i opioidbehandling. Det kan være en fordel for patienten selv at kunne administrere opioidet peroralt i modsætning til parenteralt administreret opioid. Et studie blandt 119 patienter med fremskreden sygdom og dyspnø viser også variation i patientpræferencer i forhold til noninvasive administrationsveje. Opioidbehandling via inhalation var den mest accepterede (87%) og foretrukne (68%) administrationsvej, efterfulgt af sublingual (45%/13%) og intranasal

	(42%/8%). Oral administration var den mindst accepterede og mindst foretrukne (24%/9%) (13).
Andre overvejelser	På baggrund af litteraturen har det ikke været muligt at lave en anbefaling om dosis. Arbejdsgruppen vurderer ud fra konsensus følgende som **god praksis** i forhold til dosis ved brug af opioider til behandling af dyspnø hos patienter med fremskreden cancer: Patienter, der er opioidnaive: Dosis svarende til 5 mg oral morfin pr. dosis (12). Patienter, der i forvejen er i opioidbehandling: 25-50% af p.n. dosis (p.n. dosis beregnet som 1/6 af døgndosis, dvs. brug af ¼ eller ½ af p.n. dosis) (14). Morfin er det hyppigst undersøgte opioidpræparat blandt patienter med malign- og nonmalign sygdom. Desuden er morfin det billigste opioidpræparat. Det har ikke været muligt at præcisere anbefalingen i forhold til type af opioid, da der er så få studier på de øvrige opioidtyper, og kun to små studier, der sammenligner effekten af to typer af opioid.

Rationale for anbefaling

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at evidensen for brug af opioider til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter er udgjort af få RCT-studier, primært med relativt få patienter. Studierne viste samlet set en tendens til en lille, statistisk insignifikant effekt på dyspnø blandt cancerpatienter. Som følge af relativt få studier kun på cancerpatienter baseres anbefalingen også på evidens fra både maligne og non-maligne patientgrupper med fremskreden og terminal sygdom (12), hvor der ligeledes ses en lille, men statistisk signifikant effekt af opioider til lindring af dyspnø. Der var rapporterede bivirkninger i form af obstipation, kvalme og opkast samt døsighed, og det vurderes, at patienternes præferencer for behandling med opioider vil variere. Kvaliteten af evidensen er lav til meget lav.

Fokuseret spørgsmål 1

1. Hvilken evidens er der for, at opioider sammenlignet med placebo eller anden farmakologisk intervention lindrer dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase?

Litteratur

Evidensgrundlaget for anbefaling 1 er et Cochrane review publiceret 2016 (12), seks RCT-studier (15-20) og yderligere to reviews (21, 22) publiceret efter 2015, hvor litteratursøgningen i Cochrane reviewet (12) blev afsluttet. Studierne er beskrevet nedenfor.

Evidensgennemgang

Barnes et al., 2016 (12)

I et Cochrane review publiceret i 2016 af Barnes et al. (12) er der undersøgt effekten af opioider til lindring af refraktær dyspnø hos voksne med fremskreden og terminal sygdom. Der er medtaget 26 RCT-studier, heraf seks studier på cancerpatienter. Forfatterne konkluderer, at der er en vis evidens af lav kvalitet for, at brug af opioid oralt eller parenteralt har en gavnlig virkning på dyspnø blandt patienter med fremskreden sygdom (også patienter med non-malign sygdom). Der bliver i reviewet ikke fundet evidens, der kan understøtte brug af nebuliserede opioider til lindring af dyspnø.

Morfin er hyppigst undersøgt. Meta-analyser med studier på patienter med både malign og non-malign sygdom finder en lille, statistisk signifikant, gavnlig effekt af morfin til lindring af dyspnø. Der ses også statistisk signifikant effekt af dihydrocodeine blandt patienter med non-malign sygdom. Der er i Cochrane reviewet ikke observeret statistisk signifikant effekt af hydromorfon, oral diamorfin, oxycodon eller fentanyl. Disse præparater er imidlertid kun undersøgt i ganske få studier.

Da vi i arbejdsgruppen identificerede adskillige tekniske fejl i udførelsen af en række meta-analyser i Barnes et al., har vi re-analyseret meta-analyserne med relevans for denne retningslinje med korrektion af disse fejl. Resultaterne heraf ændrer ikke ved de overordnede konklusioner angivet i Barnes et al., 2012 (se bilag 2). Resultatet af de korrigerede meta-analyser for alle placebokontrollerede studier inkluderet i Barnes et al., 2016 er indsat i tabel 3.1 nedenfor, og resultater fra øvrige korrigerede meta-analyser er at finde i bilag 2.

Beregninger af oral morfin ækvivalent dosis, undtagen for nebuliserede opioider, udført af Cochrane reviewets forfattere, viser, at dosis varierede fra 5 til 30 mg oral morfin ækvivalent dagligt i de inkluderede studier, mens nogle studier anvendte varierende doser. På baggrund heraf fremhæves det, at det er vanskeligt at fastlægge den passende dosis for lindring af dyspnø, men at det er muligt at dosis svarende til 5 mg oral morfin dagligt kan have en gavnlig effekt.

I forhold til bivirkninger ses en statistisk signifikant højere sandsynlighed for kvalme og opkast, forstoppelse og døsighed ved brug af opioider sammenlignet med placebo blandt patienter med malign eller non-malign sygdom (12).

Tabel 3.1. *Effekt af opioider versus placebo. Re-analyse af placebokontrollerede studier inkluderet i Barnes et al., 2016 udført af arbejdsgruppen med korrektion for tekniske fejl. Inkluderer studier med patienter med henholdsvis malign og non-malign fremskreden sygdom*.

Outcome	Subgruppe	Antal studier	Antal studie-deltagere	Statistisk metode	Effekt-estimat*	95% CI	p-værdi	I^2
Dyspnø								
	Change from baseline	6	194	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0,06	-0,36; 0,23	0.66	75%
	Post-treatment score	12	338	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	**-0,33**	**-0,55; -0,12**	**0.003**	0%

* Lavere effekt-estimat indikerer forbedring i dyspnø til fordel for opioidgruppen sammenlignet med placebo. Statistisk signifikante estimater er markeret med fed skrifttype.

Ekström et al. 2018 (21)

Ekström et al. 2018 (21) har ligeledes re-analyseret studier inkluderet i Barnes et al. 2016, som følge af kritik af, at der i Barnes et al.s analyser ikke bliver taget højde for, at størstedelen af de inkluderede studier er cross-over studier. Ved denne ændrede analysetilgang finder Ekström et al. en standardiseret gennemsnitlig forskel på -0,32 (95% CI: -0,47 til -0,18), hvilket Ekström et al. angiver til at svare til en reduktion på 0,8 point på en skala fra 0 til 10 til måling af dyspnø. Dette tolkes af Ekström et al. som en statistisk og klinisk signikant reduktion i dyspnø associeret til behandling med opioider (21). Resultaterne vurderes i arbejdsgruppen til at være i overensstemmelse med resultaterne fra Barnes et al. 2016, og med arbejdsgruppens egne korrigerede beregninger. Ekström et al. har ikke udført yderligere re-analyser af data fra Barnes et al. 2016.

Ved opdatering af litteratursøgningen anvendt i Barnes et al. 2016 (12) blev nedenstående nyere studier identificeret. Tre RCT-studier har sammenlignet effekten af opioid med placebo til lindring af dyspnø (15-17).

Pinna et al., 2015 (15)

I et dobbeltblindet, randomiseret cross-over studie af Pinna et al., 2015 blev effekten af oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) undersøgt blandt 11 patienter med fremskreden cancer. Patienterne modtog enten OTFC (200 µg OTCF for opioidnaive, og 400 µg OTCF for opioidtolerante) eller placebo 15 min. før udførelse af en seks-minutters gangtest. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i lindring af dyspnø mellem OTFC og placebogruppen (Mean (SD) lige efter gangtest: OTFC: 4,5 (2,0) vs placebo: 5,5 (2,8). Studiet indeholder en række metodiske svagheder inklusiv uklar rapportering om frafald af patienter, om randomiseringsprocessen og om opretholdelse af blinding. Bivirkningerne blev af forfatterne vurderet til at være milde og uden relation til interventionen (aktiv behandling: to patienter med diarre, og en patient med luftvejsinfektion) (placebogruppen: to patienter med diarre, og to med luftvejsinfektioner) (15).

Hui et al., 2016 (16)

I et dobbelt-blindet RCT undersøgte Hui et al., 2016 (16) effekten af profylaktisk fentanyl pectin næsespray (FPNS) til lindring af træningsinduceret, episodisk dyspnø blandt 24 opioidtolerante cancerpatienter. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten FPNS (15%-25% af total daglig opioid dosis) eller placebo 20 minutter før anden og tredje seks-minutters gangtest. Studiet viste ingen statistisk signifikant forskel i reduktionen af dyspnø mellem FPNS og placebo-gruppen (gennemsnitlig forskel (95% CI) mellem første og anden gangtest: FPNS: -1,1 (-2,4; 0,2) vs placebo: -1,2 (-2,8; 0,4)). Af bivirkninger var der fem patienter i placebogruppen og en patient i FPNS-gruppen, der rapporterede mere døsighed, og fem patienter i FPNS-gruppen mod en patient i placebogruppen, der rapporterede mere svimmelhed. De ændringer, der blev observeret i fysiologiske variable, blev af forfatterne vurderet til ikke at være klinisk signifikante. Ligeledes blev der ikke observeret forskelle indenfor grupperne i neuro-kognitive test. Studiet er finansielt støttet af et medicinalfirma (16).

Hui et al., 2017 (17)

Samme forskergruppe har tilsvarende undersøgt effekten af profylaktisk fentanyl buccal tablet (FBT) på træningsinduceret, episodisk dyspnø (17). Der var 22 opioidtolerante cancerpatienter, der gennemførte to

seks-minutters gangtest mhp. at inducere dyspnø. Patienterne modtog enten en enkelt dosis af FBT (svarende til 20%-50% af total opioid dosis) eller placebo 30 minutter før anden seks-minutters gangtest. Studiet viste, at der ikke var statistisk signifikant forskel mellem grupperne, men dog var der en statistisk ikke-signifikant tendens til at patienterne i FBT-gruppen oplevede en højere grad af lindring af dyspnø sammenlignet med placebo-gruppen (gennemsnitlig forskel (95% CI) mellem første og anden gangtest: FBT: -2,4 (-3,5; -1,3) vs. placebo: -1,1 (-2,5; 0,2)). Der blev ikke fundet nogen opioid relaterede bivirkninger, eller neuro-kognitive påvirkninger. Studiet er finansielt støttet af et medicinalfirma (17).

Der blev identificeret tre studier, der sammenlignede et opioidpræparat med anden farmakologisk behandling (18-20).

Gamborg et al., 2013 (18)

I et randomiseret, dobbelt-dummy, dobbelt-blindet studie af Gamborg et al, 2013 blev effekten af subkutan morfin og intraoral morfin (røde dråber[1]) undersøgt blandt 20 cancerpatienter. Alle patienter havde hviledyspnø, og blev randomiseret til at modtage enten 1/12 af deres morfin døgndosis som røde dråber eller 60% af deres morfindøgn-dosis som subkutan morfin. Begge behandlinger viste en signifikant lindring af dyspnø i forhold til baseline. Effekten på dyspnø var imidlertid signifikant bedre med subkutan morfin sammenlignet med røde dråber (gennemsnitligt fald i VAS score i forhold til baseline: 1.1 for røde dråber og 1.7 for subkutan morfin). Ingen patienter oplevede bivirkninger ved behandlingerne (18).

Simon et al., 2016a (19)

I et open-label, randomiseret, cross-over, fase II studie af Simon et al., 2016a blev effekten af transmucosal fentanyl (FBT) i sammenligning med hurtigt virkende morfin (per os enten som tablet eller som oralopløsning) til lindring af episodisk dyspnø undersøgt blandt ti indlagte patienter med uhelbredelig cancer, hvoraf seks patienter gennemførte studiet med 61 episoder af åndenød (Simon 2016a). Tid til påbegyndt lindring af åndenød var det primære outcome. Studiet fandt, at den gennemsnitlige forskel i tid til påbegyndt lindring af åndenød var -10.9 minutter (95% CI = -24.5 til 2.7, p=0.094) til fordel for FBT-gruppen, men resultatet var ikke statistisk signifikant. Begge interventioner blev af studiets forfattere vurderet til at være sikre. Forbehold for studiets konklusioner er den lille studiepopulation samt manglende blinding. Studiet er finansielt støttet af et medicinalfirma (19).

Yamaguchi et al., 2018 (20)

I et open-label, randomiseret studie af Yamaguchi et al., 2018 er effekten af en enkelt dosis hurtigtvirkende oxycodon sammenlignet med en enkelt dosis hurtigtvirkende morfin til lindring af dyspnø blandt 17 cancerpatienter, der regelmæssigt anvendte oxycodon. Dosis var 10-20% af den totale daglige dosis af oral oxycodon. Studiet blev afsluttet før tid som følge af for langsom rekruttering. Der blev ikke fundet signifikant forskel i reduktion i dyspnø mellem grupperne (60 min efter administration: gennemsnitlig forskel (95% CI): 0,75 (-0,89; 2,39)). Ingen patienter i oxycodon-gruppen fik nogen moderate eller alvorlige opioidrelaterede

[1] Røde dråber indeholder: morphine hydrochloride: 2 g, ethanol 96 percent: 5 g, Kochenille tincture PH.D.48: 10 g, purified water up to: 100 g. One drop corresponded to 0.6 mg morphine (Gamborg et al, 2013)

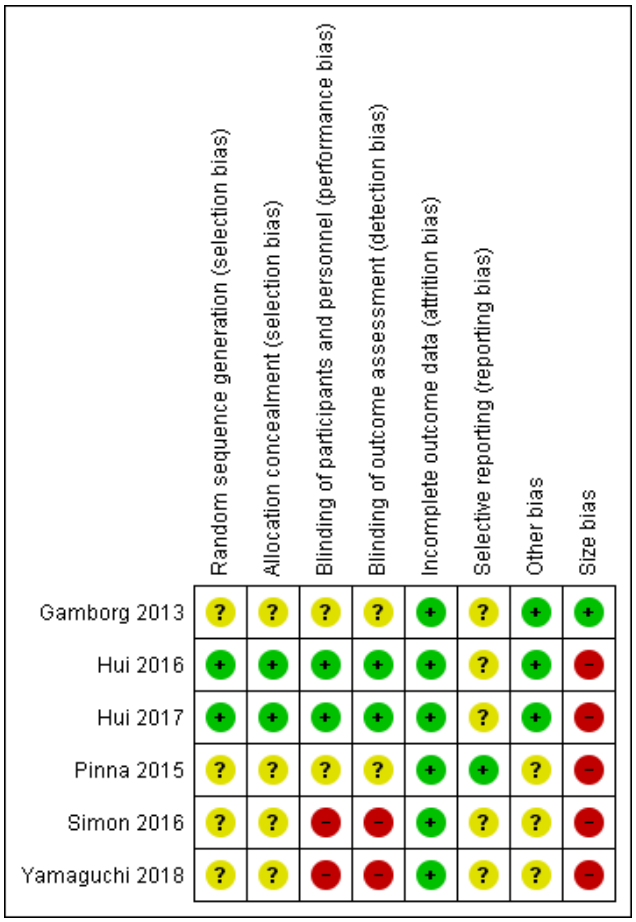
bivirkninger, mens henholdsvis to og fire patienter fik moderat eller alvorlig døsighed efter 60 og 120 minutter efter interventionen (20).

Bivirkninger

Verberkt et al., 2017 (22)

Et systematisk review baseret på 67 studier, heraf 35 RCT-studier, har undersøgt respiratoriske bivirkninger ved behandling med opioider hos patienter med fremskreden sygdom og kronisk åndenød. Således blev der også inkluderet andre patientgrupper end cancerpatienter (Verberkt 2017 (21)). I meta-analyser blev der fundet en signifikant stigning i arteriel kuldioxid tension, et signifikant fald i arteriel iltmætning og et signifikant fald respirationsraten i forhold til placebo ved opioid-behandling, men disse forskelle blev af forfatterne til reviewet vurderet til ikke at være klinisk relevante. Der blev ikke observeret statistisk signifikante forskelle mellem opioid og placebo i forhold til endtidal kuldioxidtension. Således konkluderer reviewets forfattere, at der ikke er evidens for klinisk relevante respiratoriske bivirkninger som følge af opioid behandling for kronisk åndenød. Dog er de inkluderede studier vurderet til at være af lav kvalitet, og derudover er der stor heterogenitet i design og populationer i de inkluderede studier.

Figur 3.1. *Kvalitetsvurdering af inkluderede RCT-studier vha. Cochrane risk of bias tool*.

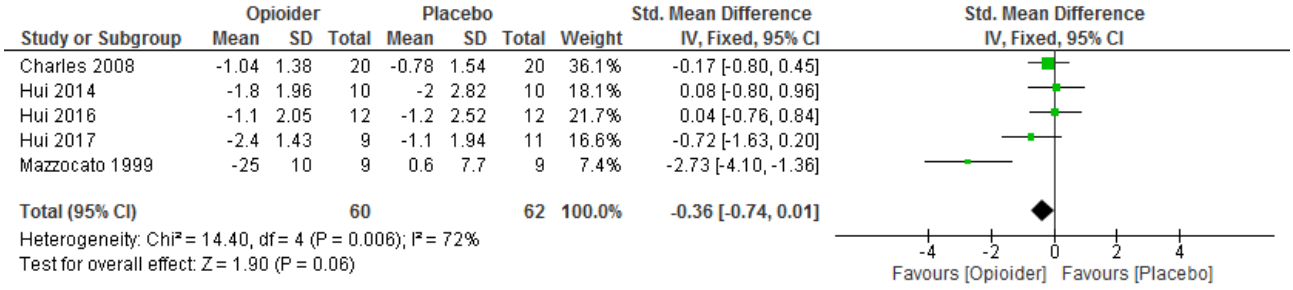


Meta-analyser

Arbejdsgruppen har udført meta-analyser på de placebokontrollerede studier, hvor vi inkluderede dels studier på cancerpatienter fra Cochrane reviewet af Barnes et al., 2016 (estimater korrigerede for tekniske fejl) dels de studier, der er identificeret ved den opfølgende litteratursøgning. I overensstemmelse med metoden anvendt i Barnes et al. 2016, er studierne opdelt efter, hvorledes outcomes er præsenteret i studierne, dvs. enten som 'ændringer fra baseline' eller 'post-treatment score'.

Nedenstående meta-analyse (figur 3.2) inkluderer de identificerede placebo-kontrollerede studier på cancerpatienter (23-25) fra Cochrane reviewet af Barnes et al., 2016 (12) og de studier, der er identificeret ved den opfølgende litteratursøgning, og hvor studierne indeholder oplysninger om ændringer fra baseline (16,17).

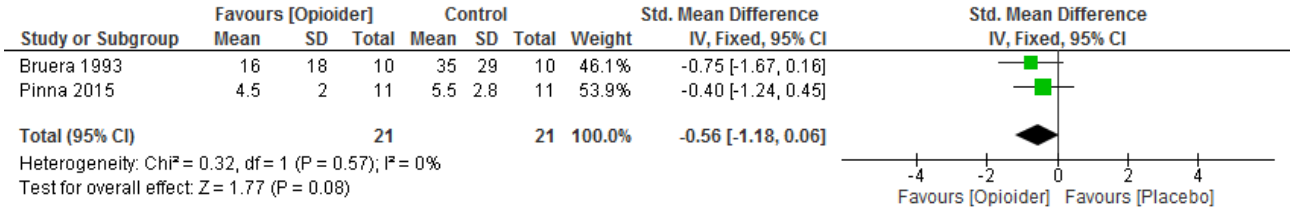
Figur 3.2 *Meta-analyse af effekt af opioider versus placebo til lindring af dyspnø hos voksne cancerpatienter. Analysen inkluderer studier, der har data på ændringer fra baseline.*



Meta-analysen viser en tendens til lindring af dyspnø ved behandling med opioider sammenlignet med placebo blandt cancerpatienter med en std. mean difference på -0,36 [95% CI: -0,77; 0,01], hvilket dog ikke er statistisk signifikant. Den estimerede forskel mellem opioid-gruppen og placebo-gruppen kan tolkes som en lille forskel, om end ikke statistisk signifikant. Det skal bemærkes, at konfidensintervallet er meget bredt, hvilket er udtryk for en høj grad af usikkerhed omkring det samlede estimats størrelse. Således strækker konfidensintervallet sig fra -0,74, hvilket kan tolkes som en moderat forskel, og til 0,01, som er ingen forskel mellem grupperne. Endvidere er der er stor heterogenitet mellem studierne (I^2=72%), hvilket primært skyldes den store forskel, der ses i effekt mellem studiet af Mazzocato 1999 og de øvrige inkluderede studier. Således skal det bemærkes, at det er de meget positive resultater fra studiet af Mazzocato et al, 1999, der trækker det samlede estimat i retning af en tendens til gavnlig effekt af opioider. De fire øvrige studier viser ikke en statistisk signikant gavnlig effekt af opioider. Der er også store forskelle i studiedesignet mellem studierne: I fire af studierne (16,17,24,25) er alle patienterne i forvejen i opioidbehandling, mens i studiet af Mazzocato et al 1999 er 7/9 patienter opioidnaive. Ligeledes er der variation både i anvendte præparater, doser og administrationsveje i de fem studier: 5 mg nebuliseret hydromorfon i Charles 2008, 15-25% total dagligt opioid dosis subkutan fentanyl i Hui 2014, 15%-25% af total dagligt opioid dosis fentanyl pectin næsespray i Hui 2016, 20-50% af totalt dagligt opioid dosis fentanyl buccal tablet i Hui 2017, og 5 mg subkutan morfin (opioidnaive) eller 50% af deres regelmæssige dosis (ikke daglig dosis) blandt opioidtolerante i Mazzocato 1999. Derudover er estimatet ikke robust for ændringer i metode-tilgangen, når der anvendes en random-effects model i stedet for fixed effect model (SMD -0,55 [95% CI: -1,29; 0,19]). Resultatet af ovenstående meta-analyse skal derfor tolkes med forbehold.

De to øvrige identificerede placebo-kontrollerede studier, som ikke har angivet data på forskel fra baseline, men har angivelse af data fra opfølgning (subgruppe: post-treatment score), er vist i nedenstående meta-analyse (Figur 3.3). Meta-analysen viser en overordnet forskel mellem grupperne, der er en anelse større end fundet i analysen af de øvrige placebokontrollerede studier (fig 3.2), men sammenhængen er heller ikke statistisk signifikant (std. mean difference på -0,56 [95% CI: -1,18; 0,06]). Ændringer i metodetilgangen (brug af random-effects model) ændrer ikke estimatet.

Figur 3.3 *Meta-analyse af effekt af opioider versus placebo til lindring af dyspnø hos voksne cancerpatienter. Analysen inkluderer studier, der har data fra opfølgningstidspunktet.*



Ved opdeling af studierne efter administrationsvej ses, at i studier, hvor opioid-præparatet blev administreret subkutant, var der en statistisk signikant effekt til fordel for opioid i forhold til placebo (SMD -0.74 [95% CI: -1.48, -0.00]) baseret på studierne af Hui 2014 (25) og Mazzocato 1999 (23) (subgruppe: ændring fra baseline), og et tilsvarende effektestimat ses i studiet af Bruera et al, 1993 (subgruppe: post-treatment score) (SMD -0.75 [95% CI: -1.67, 0.16]), men dette estimat var statistisk insignifikant. Buccal administration i studiet af Hui 2017 (17) viste et samlet effektestimat af samme størrelsesorden som ved subkutan administration, men estimatet var statistisk insignifikant (SMD -0,72 [95% CI: -1,63; 0,20]. Oral transmucosal administration i studiet af Pinna et al. (15), var associeret med et lidt lavere og statistisk insignifikant effektestimat (SMD -0.40 [95% CI: -1.24, 0.45]). Der var ingen effekt af nebuliseret opioid (SMD -0.09 [95% CI: -0,28; 0,40] baseret på to studier af Charles et al., 2008 (24) og Hui 2016 (16).

Der var to studier på cancerpatienter inkluderet i Barnes et al. 2016, der indeholdt for få informationer til at kunne indgå i meta-analyserne. Ifølge Barnes et al., 2016 fandt det ene studie af Grimbert et al. 2004, at der ikke var forskel i lindringen af dyspnø mellem nebuliseret morfin og nebuliseret saltvand. Ligeledes fandt Davis et al., 1996 ingen signifikant forskel i responset mellem nebuliseret morfin og saltvand (Barnes 2016).

I forhold til sammenligning af effekt af forskellige typer af opioider er der ikke foretaget meta-analyser, da der kun er identificeret to små studier af meget lav metodisk kvalitet, der sammenligner morfin med hhv. fentanyl (19) og oxycodon (20). Gamborg et al, 2013 (18) er det eneste studie, der sammenligner subkutan morfin med intraoral morfin i form af røde dråber.

Opsummering

Evidensen blandt cancerpatienter peger overordnet set på en tendens til en lille gavnlig effekt af opioider til lindring af dyspnø i forhold til placebo, men estimatet er ikke statistisk signifikant. Endvidere er estimatet primært drevet af en meget positiv effekt fundet i et enkelt studie af Mazzocato et al., 1999 (23). De samlede estimater blandt patienter med henholdsvis malign og non-malign sygdom viser ligeledes, at der er en lille,

men statistisk signifikant effekt af opioider til lindring af dyspnø (12). Kvaliteten af evidensen er lav, og der er stor heterogenitet mellem studierne i forhold til både opioidtype, -dosis og -administrationsvej, og om patienterne er opioidnaive eller – tolerante. Kendetegnende for de placebokontrollerede studier er, at der ses en væsentlig placeboeffekt, som i nogle studier er af tilnærmelsesvis samme størrelsesorden som effekten af opioider. I forhold til administrationsvej både blandt patienter med malign og non-malign sygdom, ses tendenser til, at oral og parenteral administration af opioid er associeret med gavnlig effekt, mens der ikke ses effekt af nebuliseret opioid (12). Et enkelt studie fandt en signifikant bedre effekt på dyspnø med subkutan morfin sammenlignet med røde dråber (18). I forhold til opioidtype er morfin hyppigst undersøgt. To små ikke-blindede studier fandt ingen statistisk signifikant forskel i effekt mellem hurtigt virkende morfin sammenlignet med henholdsvis transmucosal fentanyl i det ene studie (19) og hurtigt virkende oxycodon i det andet studie (20). Der ses en øget sandsynlighed for bivirkninger i form for kvalme og opkast, forstoppelse og døsighed ved brug af opioider sammenlignet med placebo blandt patienter med malign og non-maligne sygdom (Barnes 2016). Et systematisk review finder, at der ikke er klinisk relevante respiratoriske bivirkninger som følge af opioidbehandling for kronisk åndenød (22).

Summary of findings:

Opioids compared to placebo for patients with advanced cancer

Patient or population: patients with advanced cancer
Setting:
Intervention: opioids
Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference[d]		
Dyspnea (Change from baseline) № of participants: 122 (5 RCTs)	-	-	-	SMD **0.36 SD lower** (0.74 lower to 0.01 higher)	⨁◯◯◯ VERY LOW [a,b,c]	Opioids may reduce dyspnea but we are very uncertain.
Dyspnea (Post-treatment scores) № of participants: 42 (2 RCTs)	-	-	-	SMD **0.56 SD lower** (1.18 lower to 0.06 higher)	⨁⨁◯◯ LOW [a,c]	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Small study populations in all of the included studies
b. The small positiv effect in favour of opioids is primarily driven by the results from the study by Mazzocato et al., 1999
c. Wide confidence intervals indicate a high degree of uncertainty of the pooled effect estimate
d. A lower score indicates an improvement in breathlessness in favour of opioids

Anbefaling 2

↓ Anvend kun benzodiazepiner til lindring af dyspnø hos voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase efter nøje overvejelse, da det er usikkert om der er en gavnlig effekt, og der er dokumenterede bivirkninger såsom døsighed og somnolens. (⊕⊕◯◯) LOW

Arbejdsgruppens overvejelser

Anbefalingerne i denne kliniske retningslinje er blevet til ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer ud fra nedenstående overvejelser:

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Da der er dokumenterede bivirkninger såsom døsighed og somnolens, og det er usikkert, om benzodiazepiner har en gavnlig effekt på dyspnø, skal brugen af benzodiazepiner til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter nøje overvejes.
Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af studierne vurderes til at være moderat til lav.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at der sandsynligvis vil være stor variation i patienternes præferencer for at bruge benzodiazepiner. Nogle patienter vil formentlig vælge præparatet fra pga. bivirkningerne.

Rationale for anbefaling

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke er evidens for (eller imod) at anvende benzodiazepiner til lindring af dyspnø hverken hos patienter med fremskreden malign eller non-malign sygdom. Der er meget få studier på området, og kvaliteten af studierne vurderes til at være lav til moderat. Der er rapporterede bivirkninger såsom døsighed og somnolens. Der vil sandsynligvis være stor variation i patienternes præferencer for at bruge benzodiazepiner.

Fokuseret spørgsmål 2

2. Hvilken evidens er der for, at benzodiazepiner sammenlignet med placebo eller anden farmakologisk intervention lindrer dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase?

Litteratur

Evidensgrundlaget for anbefaling 2 består af et Cochrane review publiceret i 2016, der omhandler effekten af benzodiazepiner til lindring af dyspnø hos voksne patienter med fremskreden malign og non-malign sygdom (26). Arbejdsgruppen opdaterede litteratursøgningen fra Cochrane reviewet (26) fra 2016 til august 2018, hvilket resulterede i inklusion af yderligere 1 RCT-studie (27).

Evidensgennemgang

Simon et al. 2016 (26)

I et Cochrane review publiceret 2016 af Simon et al., er der undersøgt evidensen for behandling med benzodiazepiner til lindring af dyspnø hos voksne patienter med fremskreden malign og non-malign sygdom. Cochrane reviewet inkluderer syv RCT-studier til meta-analyser, herunder tre studier med cancerpatienter. Litteratursøgningen blev afsluttet i 2016. Studiepopulationerne var små, og studierne blev i overvejende grad vurderet til at have en høj eller uafklaret risiko for bias. I seks ud af de syv inkluderede studier bliver der ikke fundet nogen statistik signifikant effekt af benzodiazepiner til lindring af dyspnø, og i overensstemmelse hermed viser meta-analyserne af de placebo-kontrollerede studier, at der ikke er signifikant effekt af benzodiazepiner (Std. mean difference: -0.10 (95% CI -0,42; 0,21)). Det eneste placebo-kontrolleret studie, der er inkluderet med cancerpatienter (upubliceret studie af Harrison et al.), finder ingen statistisk signifikant effekt af lorazepam sammenlignet med placebo (Std. mean difference: -0.06 (95% CI -0,73; 0,62)). I et studie på cancerpatienter blev der fundet en lille forbedring i dyspnø ved behandling med morfin sammenlignet med midazolam, men resultatet var ikke statistisk signifikant. Samme forfattergruppe fandt i et senere studie i modsætning hertil signifikant bedre lindring ved brug af midazolam sammenlignet med morfin. Når disse to studier lægges sammen i en meta-analyser ses der ingen signifikant forskel mellem de to behandlinger (Std. mean difference: -0,68 (95% CI -2,21; 0,84)).

Der var fire ud af de syv inkluderede studier, der målte på angst vha. forskellige skalaer (heraf to studier med cancerpatienter). Disse fire studier viste, ifølge Cochrane reviewet, ingen reduktion i angst ved behandling med benzodiazepiner hverken ved en ændring fra baseline eller i sammenligning med kontrolgruppen efter behandling.

Benzodiazepiner forårsagede signifikant flere bivirkninger i form af døsighed og somnolens sammenlignet med placebo. I to studier blev der fundet flere bivirkninger ved morfin-behandling sammenlignet med midazolam. Forfatterne af Cochrane reviewet konkluderer, at der ikke er evidens for (eller imod) at anvende benzodiazepiner til lindring af dyspnø hos patienter med fremskreden cancer eller COPD (26).

Der blev identificeret ét relevant RCT-studie publiceret efter afslutningen af litteratursøgningen i Cochrane reviewet af Simon et al., 2016.

Hardy et al. 2016 (27)

Blandt 75 patienter rekrutteret fra onkologiske og palliative afdelinger/teams, heraf 67% cancerpatienter, er effekten af intranasal midazolam til lindring af dyspnø sammenlignet med placebo. Interventionen bestod i, at alle deltagere fik udleveret 6 nummererede, randomiserede næsespray-flasker, hvoraf de tre indeholdt midazolam (midazolam hydrochloride injection 30 mg/6ml, en dosis spray indeholder 0.1 ml per spray (0.5 mg/spray)), og de tre øvrige indeholdt placebo (citronsyre 7.65 mg/ml i NaCl. 6 ml (0.1 ml per spray)). Patienterne blev instrueret i at tage tre inhalationer ved hver dyspnøanfald, og højst med fire timers mellemrum. Blandt de 75 patienter blev der anvendt 250 næsespray-flasker. Rekrutteringen til studiet blev afsluttet før tid, da foreløbige analyser ikke viste effekt af interventionen. Således blev der ikke fundet signifikant forskel mellem grupperne ved nogen af opfølgningstidspunkterne (5, 15, 30 og min.) i forhold til baseline (gennemsnitlig forskel (SD) fra baseline til 15 min. var 1,9 (1,7) point i midazolam gruppen, og 1,6

(1,8) i placebogruppen (p=0,17). Rapporterede bivirkninger blev vurderet til at være af lav grad og fortrinsvis relateret til brug af næsespray. I forhold til døsighed og angst var der en minimal forskel fra baseline, og ingen forskel i mellem interventions- og placebogruppe (27).

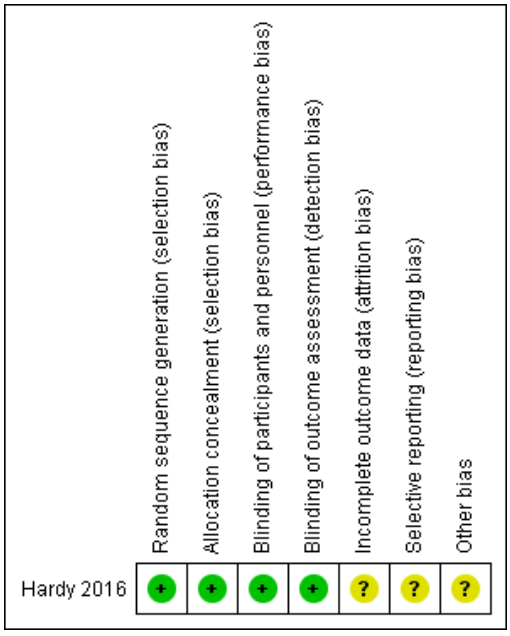
Meta-analyser

Vi har i arbejdsgruppen ikke udført meta-analyser til dette fokuserede spørgsmål, da studiet af Hardy et al., 2016 (27) og det enkelte placebo-kontrolleret studie på cancerpatienter, der indgår i Cochrane-reviewet (26), ikke er sammenlignelige ifht. hvorledes studiepopulationerne i de to studier er opgjort. Resultaterne er derfor vist enkeltvis i Summary of findings tabellen.

Opsummering

Resultaterne fra ét Cochrane review publiceret i 2016 (26) samt ét RCT (27) viser ingen effekt af benzodiazepiner til lindring af dyspnø hverken hos cancerpatienter eller hos patienter med anden fremskreden sygdom. Der blev ikke fundet forskel i effekt mellem morfin og midazoloam til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter (26). Der blev rapporteret bivirkninger såsom døsighed og somnolens (26).

Figur 3.4 Kvalitetsvurdering af det inkluderede RCT-studie vha. Cochrane risk of bias tool.



Summary of findings:

Benzodiazepines compared to placebo for patients with advanced cancer

Patient or population: patients with advanced cancer
Setting:
Intervention: benzodiazepines
Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

Summary of findings:

Benzodiazepines compared to placebo for patients with advanced cancer

Patient or population: patients with advanced cancer
Setting:
Intervention: benzodiazepines
Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Dyspnea (Hardy et al. 2016) № of participants: (1 RCT)	-	-	-	SMD **0.17 SD higher** (0.08 lower to 0.42 higher)	⨁⨁◯◯ LOW [a,b]	Benzodiazepines may not reduce dyspnea.
Dyspnea (Harrison (unpublished, from Simon et al., 2016)) assessed with: VAS № of participants: (1 RCT)	-	-	-	SMD **0.06 SD lower** (0.73 lower to 0.62 higher)	⨁⨁⨁◯ MODERATE [b,c]	

*__The risk in the intervention group__ (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Anbefaling 3

↓ Anvend kun corticosteroider til lindring af dyspnø hos voksne kræftpatienter i sen eller terminal palliativ fase efter nøje overvejelse, da det er usikkert, om der er en gavnlig effekt. (⊕⊕◯◯) LOW

Arbejdsgruppens overvejelser

Anbefalingerne i denne kliniske retningslinje er blevet til ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer ud fra nedenstående overvejelser:

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er kun identificeret studier, der undersøger effekten af dexamethason, og der blev ikke fundet en statistisk signifikant effekt af denne behandling til lindring af dyspnø, selvom de to RCT-studier viser en ikke-signifikant tendens til, at dexamethason har en gavnlig effekt på dyspnø. Men resultaterne og rapporteringen om skadevirkninger må tages med et vist forbehold som følge af forholdsvis små studiepopulationer og relativt stort frafald i et af studierne. Der blev i begge studier rapporteret bivirkninger, men der var ikke større hyppighed af bivirkninger i dexamethason-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen, og i det ene studie af Hui et al. 2016 var der ingen grad 3 bivirkninger i dexamethason-gruppen. Imidlertid er det velkendt, at der kan være bivirkninger og også alvorlige bivirkninger ved langtidsbehandling med corticosteroider, hvilket der skal tages med i overvejelserne ved evt. behandling med corticosteroider.
Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten vurderes til at være lav.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at der vil være variation i patienternes præferencer, som kan være afhængig af patientens erfaringer med behandling med corticosteroider i sit patientforløb.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der var meget få RCT-studier, der har undersøgt effekten af corticosteroider til lindring af dyspnø hos cancerpatienter. De to identificerede studier viste en lille, men ikke statistisk signifikant effekt af dexamethason på dyspnø. Der var få rapporterede bivirkninger i de to studier, men bivirkninger ved længere tids behandling bør indgå i overvejelserne ved behandling. Det vurderes, at der vil være variation i patienternes præferencer for at anvende corticosteroider. Kvaliteten af evidensen var lav.

Fokuseret spørgsmål 3

3. Hvilken evidens er der for, at corticosteroider sammenlignet med placebo eller anden farmakologisk intervention lindrer dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase?

Litteratur

Der blev identificeret to RCT-studier, der undersøgte effekten af corticosteroider til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter (28, 29).

Evidensgennemgang

Hui et al., 2016 (28)

I et randomiseret, dobbelt-blindet pilotstudie har Hui et al, 2016 (28) undersøgt effekten af dexamethason til lindring af dyspnø hos kræftpatienter (primært lungecancer) med dyspnø intensitet på ≥ 4/10 inden for den seneste uge. Der var 41 patienter, der blev randomiseret til enten at modtage dexamethason 8 mg oralt to gange om dagen i fire dage, og herefter 4 mg oralt to gange om dagen i tre dage, eller placebo. Herefter fulgte en open-label fase, hvor patienterne fik 4 mg dexamethason to gange om dagen i syv dage. Der var 35 patienter, der gennemførte den blindede fase af studiet (de første syv dage). Dexamethason-gruppen var associeret med en statistisk signifikant reduktion i ESAS dyspnø numerisk skala ved både dag 4 (-1,9; p=0,01) og dag 7 (-1,8; p=0.02) i forhold til baseline. I placebogruppen var der ikke statistisk signifikant reduktion ved dag 4 (-0,7, p=0,38), men ved dag 7 (-1,3; p=0,03) i forhold til baseline. Der var ikke statistisk signifikant forskel imellem de to grupper på nogen af tidspunkterne (dag 7: mean difference= -0,5 (95% CI -2,2 til 1,2), og således viser studiet ikke signifikant effekt af dexamethason på dyspnø. Dog fremhæves det i studiet, at der pga. den relativt lille studiepopulation ikke var tilstrækkelig statistisk styrke til at foretage sammenligninger mellem de to grupper. I forhold til bivirkninger blev der ikke observeret nogen grad 3 toxiciteter, og generelt var der flere bivirkninger i placebogruppen sammenlignet med dexamethason-gruppen (28).

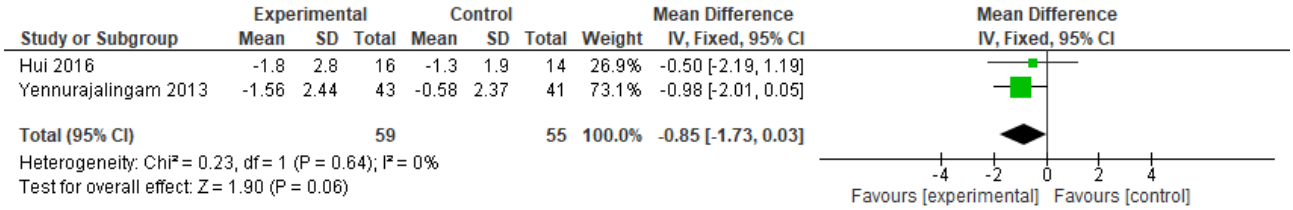
Yennurajalingam et al., 2103 (29)

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af Yennurajalingam et al., 2013 er der undersøgt effekten af dexamethason versus placebo til behandling af en række cancer-relaterede symptomer herunder dyspnø. Primære outcome i denne artikel var cancer-relateret fatigue. Inklusionskriterie til dette studie var, at patienterne skulle have fremskreden cancer samt mindst tre af følgende symptomer indenfor de sidste 24 timer: smerte, fatigue, kronisk kvalme og anoreksi/kakeksi, søvnproblemer, depression, eller dårlig appetit. Patienterne blev randomiseret til enten 4 mg dexamethason per os x 2 om dagen i 14 dage, eller placebo. Der var 132 patienter, der blev randomiseret, men som følge af frafald indgik hhv. 41 patienter i placebogruppen og 43 patienter i dexamethasongruppen i de endelige analyser. Studiet viste, at der ikke var statistisk signifikant forskel mellem dexamethason- og placebogruppen målt ved ESAS hverken ved dag 8 (Gennemsnit [±SD] -1,56 [2,44] versus -0.58 [2,37], p=0,07) eller ved dag 15 (-2,16 [2,92] versus -0.89 [2,40], p=0,06), om end der var en statistisk ikke-signifikant tendens til en lidt større reduktion i dyspnø i dexamethasongruppen sammenlignet med placebo. Der var ikke forskel i hyppigheden af bivirkninger mellem dexamethason- og placebogruppen (29).

Meta-analyse

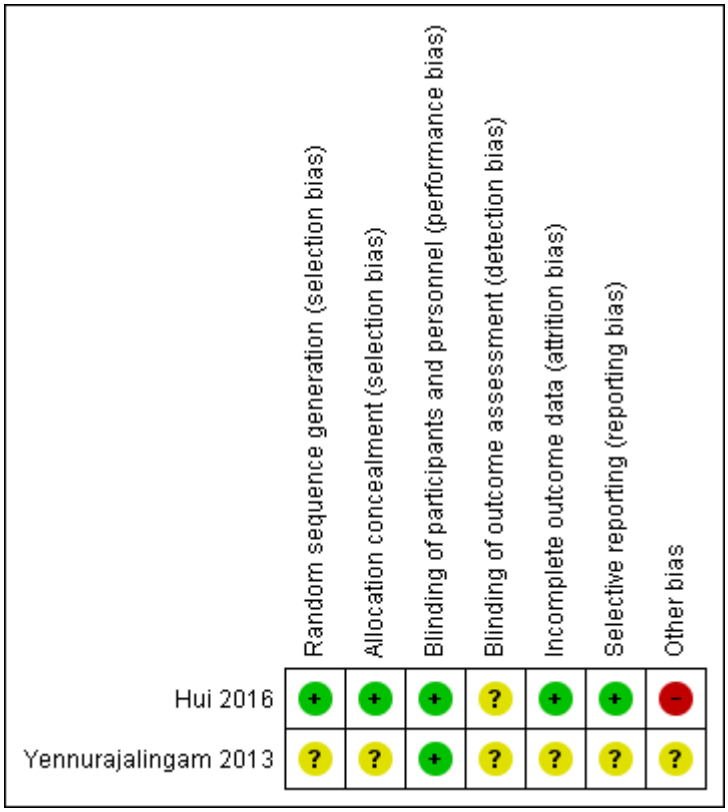
Resultaterne fra de to studier er indsat i nedenstående meta-analyse (figur 3.5), hvor outcomes efter hhv. 7 dage (28) og 8 dage (29) er valgt.

Figur 3.5 Effekt af dexamethason versus placebo til lindring af dyspnø hos cancerpatienter.



Det samlede resultat viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem dexamathason- og placebogruppen (gennemsnitlig forskel -0.85 (p=0,06)). Der er en tendens til en lille effekt af dexamethason til lindring af dyspnø, men forskellen mellem grupperne er således ikke statistisk signifikant. Der er ikke heterogenitet mellem studierne (I^2=0%). Resultatet af meta-analysen ændres ikke ved ændringer i metodetilgang.

Figur 3.6 Kvalitetsvurdering af inkluderede RCT-studier vha. Cochrane risk of bias tool.



Opsummering

Resultaterne fra to RCT-studier viser en lille, men ikke statistisk signifikant effekt af dexamathason sammenlignet med placebo til lindring af dyspnø hos cancerpatienter. Der blev rapporteret om få og ikke alvorlige bivirkninger ved korttidsbehandling med dexamethason. Der er ikke fundet studier, der undersøger effekten af andre typer af corticosteroider til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter.

Summary of findings:

Corticosteroids compared to placebo for patients with advanced cancer

Patient or population: patients with advanced cancer

Setting:

Intervention: Corticosteroids

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference[c]		
Dyspnea assessed with: ESAS follow up: 7-8 days № of participants: 114 (2 RCTs)	-		-	MD **0.85 lower** (1.73 lower to 0.03 higher)	⨁⨁◯◯ LOW [a,b]	Corticosteroids may result in little to no difference in dyspnea.

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Small population size in both studies, which increases the risk of type II errors
b. The confidence interval is wide, which indicates a high degree of uncertainty of the pooled effect estimate
c. A lower score indicates an improvement in breathlessness in favour of corticosteroids

4. Referencer

1. Walsh D.In: Elsevier S. Palliative Medicine;2009: Kap.159, 63,73.
2. Klinisk ordbog, 15. udgave
3. Philip J et al. A Randomized, Double-Blind. Crossover Trail of the Effect of Oxygen on Dyspnea in Patients with Advanced Cancer. Journal of Pain and Symptom Management 2006;32:6:541-550.
4. Sundhedsstyrelsen 2011. Anbefalinger for den palliative indsats.
5. Williams CM. Dyspnea. Cancer J 2006;12:365 -73.
6. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. Chest 1986; 89:234-6.
7. Dormann S et.al. Which measurement scale should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. Palliative Medicine 2007; 21: 177-191.
8. Grønvold M et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: A shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. European Journal of Cancer 2006;42:55-64.
9. O´Driscoll M et al.The experience of breathlessness in lung cancer. European Journal of Cancer Care 1999; 8: 37-43.
10. Åbom B. Utilsigtet akut indlæggelse af døende, årsager belyst ved fokusgruppeinterview med praktiserende læger. Ugeskrift for læger 2000; 162: 5768-71.
11. Barbetta C, Currow DC, Johnson MJ. Non-opioid medications for the relief of chronic breathlessness: current evidence. Expert review of respiratory medicine. 2017;11(4):333-41
12. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;3:Cd011008.
13. Simon ST, Niemand AM, Benalia H, Voltz R, Higginson IJ, Bausewein C. Acceptability and preferences of six different routes of drug application for acute breathlessness: a comparison study between the United Kingdom and Germany. Journal of palliative medicine. 2012;15(12):1374-81.
14. Allard P et al. How Effective Are Supplementary Doses of Opioids for Dyspnea in Terminally Ill Cancer Patients? A Randomized Continuous Sequential Clinical Trail. Journal of Pain and Symptom Management 1999;17:4:256-265.
15. Pinna MA, Bruera E, Moralo MJ, Correas MA, Vargas RM. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. The American journal of hospice & palliative care. 2015;32(3):298-304.
16. Hui D, Kilgore K, Park M, Williams J, Liu D, Bruera E. Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise-Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Journal of pain and symptom management. 2016;52(4):459-68.e1.
17. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Liu D, Balachandran DD, et al. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. Journal of pain and symptom management. 2017;54(6):798-805.
18. Gamborg H, Riis J, Christrup L, Krantz T. Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with primary lung cancer or lung metastases. Journal of opioid management. 2013;9(4):269-74.
19. Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, Gartner J, Hellmich M, Hein R, et al. EffenDys-Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Episodic Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter,

Open-Label, Randomized, Morphine-Controlled, Crossover, Phase II Trial. Journal of pain and symptom management. 2016;52(5):617-25

20. Yamaguchi T, Matsuda Y, Matsuoka H, Hisanaga T, Osaka I, Watanabe H, Maeda I, Imai K, Tsuneto S, Wagatsuma Y, Kizawa Y. Jpn J Clin Oncol. 2018 Sep 27. doi: 10.1093/jjco/hyy139. [Epub ahead of print]
21. Ekstrom M, Bajwah S, Bland JM, Currow DC, Hussain J, Johnson MJ. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? Thorax. 2018;73(1):88-90.
22. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. The European respiratory journal. 2017;50(5).
23. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. Annals of Oncology 1999;10(12):1511–4.
24. Charles MA, Reymond L, Israel F. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. Journal of Pain and Symptom Management 2008;36(1):29–38.
25. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014;47(2):209–17.
26. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingartner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016 (10) (no pagination)(CD007354).
27. Hardy J, Randall C, Pinkerton E, Flatley C, Gibbons K, Allan S. A randomised, double-blind controlled trial of intranasal midazolam for the palliation of dyspnoea in patients with life-limiting disease. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016;24(7):3069-76.
28. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Tsao A, Delgado Guay M, et al. Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. Journal of pain and symptom management. 2016;52(1):8-16.e1.
29. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(25):3076-82.
30. Haywood A, Duc J, Good P, Khan S, Rickett K, Vayne-Bossert P, et al. Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(6)
31. Simon ST, Köskeroglu P, Bausewein C. Pharmacological therapy of refractory dyspnea. A systematic literature review. Schmerz. 2012;26:515-522.

5. Metode

Formål

Formålet med denne kliniske retningslinje er at opstille anbefalinger for interventioner til lindring af dyspnø hos voksne uhelbredeligt syge kræftpatienter (≥18 år).

Fokuserede spørgsmål

1. Hvilken evidens er der for, at opioider sammenlignet med placebo eller anden farmakologisk intervention lindrer dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase?

2. Hvilken evidens er der for, at benzodiazepiner sammenlignet med placebo eller anden farmakologisk intervention lindrer dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase?

3. Hvilken evidens er der for, at corticosteroider sammenlignet med placebo eller anden farmakologisk intervention lindrer dyspnø hos voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase?

Tabel 5.1: PICO tabel

Patient	**I**ntervention	**C**omparator	**O**utcomes
Voksne kræftpatienter (≥18 år) i sen eller terminal palliativ fase	1. Opioider 2. Benzodiazepiner 3. Corticosteroider	Placebo eller anden farmakologisk intervention	• Lindring af dyspnø • Bivirkninger

Uddybning af de fokuserede spørgsmål

Intervention: Der medtages interventioner med opioider, benzodiazepiner eller corticosterioder i forskellige administrationsveje og doser.
Outcomes: Der findes forskellige skalaer til vurdering af dyspnø: ex. VAS, Borg (7) eller EORTC QLQ-C15-PAL (8).

Lindring af dyspnø som outcome kan inddeles i:

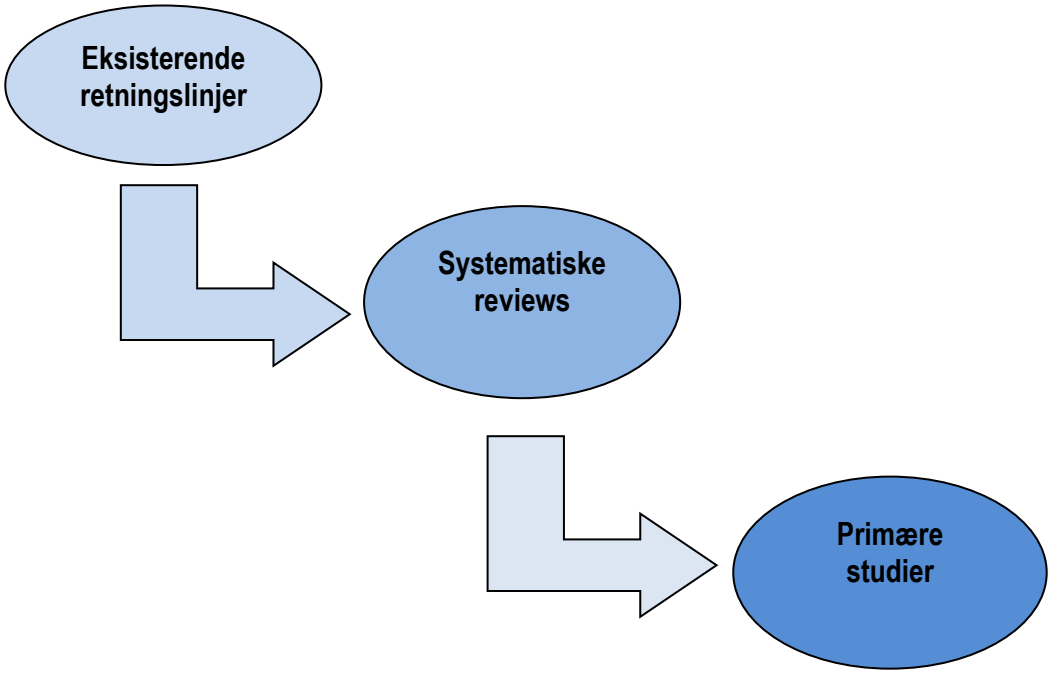
- Oplevelsen af umiddelbar reduktion i dyspnø
- Øget aktivitetsniveau, mobilisering, taleevne

Bivirkninger (alvorlige og ikke-alvorlige) ved interventionen (opioider) vil ligeledes blive rapporteret, såfremt disse fremgår af de inkluderede studier.

Systematisk litteratursøgning

Denne kliniske retningslinje har fulgt nedenstående tre-trins søgeproces (se figur 1):

Figur 1: Tre-trins søgeproces



Systematisk søgning efter eksisterende retningslinjer / internationale guidelines

Der blev søgt efter internationale kliniske retningslinjer i maj 2018 i følgende databaser:

- www. tripdatabase.com (Turning Research Into Practice)
- www.nice.org.uk (NICE UK)
- www.guideline.gov (National Guideline Clearinghouse)
- www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN))
- www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ (HTA Database)
- www.joannabriggs.org (The Joanna Briggs Institute)
- www.cochrane.com (The Cochrane Collaboration)
- www.sbu.se/sv/ (SBU, Sverige)
- www.socialstyrelsen.se (Socialstyrelsen, Sverige)
- www.kunnskapssenteret.no (Kunnskapscenteret, Norge)
- www.helsedirektoratet.no (Helsedirektoratet, Norge)

Der blev ikke identificeret relevante retningslinjer eller internationale guidelines af tilstrækkelig høj kvalitet til inklusion i retningslinjen. Se bilag 3-5 for detaljeret søgestrategi for kliniske retningslinjer.

Systematisk søgning efter sekundær og primær litteratur

Der blev søgt efter systematiske reviews/meta-analyser (sekundær litteratur) og randomiserede kontrollerede forsøg (primær litteratur) i følgende databaser:

- PubMed (Medline)

- EMBASE
- CINAHL
- The Cochrane Library

Følgende søgetermer og kombinationer heraf blev anvendt:

- Neoplasms OR adenocarcinoma*) OR carcinoma*) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR malignan*
- Dyspnea OR dyspn* OR breathless* OR "shortness of breath"
- Fokuseret spørgsmål 1: opioid* OR opiate* OR papaveretum OR morphine OR fentanyl OR hydromorphone OR oxycodone OR pentazocine OR methadone OR codeine OR dextromoramide OR OTFC OR diamorphine OR dihydrocodeine OR dextropropoxyphene OR meptazinol OR sufentanil OR alfentanil OR remifentanil OR nalbuphine OR meptazinol OR dipipanone OR pethidine OR tramadol OR buprenorphine OR "Analgesics, Opioid".
- Fokuseret spørgsmål 2: benzodiazepine* OR Benzodiazepines OR adinazolam OR alprazolam OR bentazepam OR bromazepam OR brotizolam OR chlordiazepoxide OR cinolazepam OR clobazam OR clonazepam OR clorazepate OR clotiazepam OR cloxazolam OR delorazepam OR demoxepam OR desmethyldiazepam OR diazepam OR estazolam OR etizolam OR etizolam OR fludiazepam OR flunitrazepam OR flurazepam OR flutoprazepam OR halazepam OR haloxazolam OR ketazolam OR loprazolam OR lorazepam OR lormetazepam OR medazepam OR metaclazepam OR mexazolam OR midazolam OR nimetazepam OR nitrazepam OR nordazepam OR oxazepam OR oxazolam OR pinazepam OR prazepam OR quazepam OR temazepam OR tetrazepam OR tofisopam OR triazolam
- Fokuseret spørgsmål 3: Adrenal Cortex Hormones OR corticoid* OR corticosteroid* OR glucocorticoid* OR adrenal hormone* OR "Betamethasone" OR Fludrocortisone OR Cortisone OR deflazacort OR Dexamethasone OR Hydrocortisone OR Methylprednisolone OR Prednisolone OR Triamcinolone OR Mometasone Furoate OR Fluticasone OR Beclomethasone OR Budesonide OR Fluocinolone Acetonide OR flunisolide OR Prednisone

Søgetermerne tog udgangspunkt i anvendte søgeord i to identificerede Cochrane reviews til besvarelse af henholdsvis første og andet fokuserede spørgsmål (12, 26). Søgetermerne til tredje fokuserede spørgsmål tog udgangspunkt i en Cochrane protokol (30).

Som følge af metodisk kritik rettet mod analyserne udført i et Cochrane review af Barnes et al. 2016 (12), som er inkluderet i retningslinjen, blev der også håndsøgt på et studie af Ekström et al. 2018 (21), som indeholder en re-analyse af studierne inkluderet i Barnes et al., 2016.

Afgrænsning af litteratursøgningsperiode

Litteratursøgningen til første fokuserede spørgsmål blev afgrænset til litteratur publiceret fra 01.01.2015 og frem, da der blev identificeret et relevant Cochrane review af Barnes et al., 2016 (12), hvori litteratursøgningen blev afsluttet i 2015.
Litteratursøgningen til andet fokuserede spørgsmål blev afgrænset til litteratur publiceret fra 01.01.2016 og frem, da der blev identificeret et relevant Cochrane review af Simon et al, 2016 (26), hvori litteratursøgningen blev afsluttet i 2016.

Litteratursøgningen til tredje fokuserede spørgsmål blev afgrænset til litteratur publiceret fra 01.01.2011 og frem. Baggrunden herfor var et systematisk review af Simon et al., 2012, (31), som konkluderede, at der ikke var identificeret nogen RCT'er om corticosteroider til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter frem til dette reviews afslutning af litteratursøgningen i 2011.
Se bilag 3-5 med søgestrenge i de specifikke søgninger.

Tidspunkter for litteratursøgning

Fokuseret spørgsmål 1: maj-juli 2018, fokuseret spørgsmål 2: august 2018 og fokuseret spørgsmål 3: november 2018.

In- og eksklusionskriterier

Der blev opstillet følgende inklusionskriterier til udvælgelse af studier:

- Patientpopulation: cancerpatienter med dyspnø
- Sprog: engelsk, dansk, svensk, norsk og tysk
- Litteraturtyper: guidelines, systematiske reviews, meta-analyser, randomiserede kontrollerede forsøg

Udvælgelse og vurdering af litteratur

Udvælgelsen af studier til retningslinjen blev foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål samt in- og eksklusionskriterier. Litteraturen blev vurderet uafhængigt af to personer fra arbejdsgruppen, hvorefter vurderingerne blev sammenholdt. Hvis der var uoverensstemmelse i vurderingerne, blev disse diskuteret efter gennemlæsning af artiklen/erne igen. Ved uenighed blev en tredje person fra arbejdsgruppen inddraget. De udvalgte studier blev beskrevet detaljeret i forhold til studiepopulation, -design, primære outcomes (effekt og bivirkninger) i afsnittene om evidensgennemgang.
De inkluderede studier blev kvalitetsvurderet af to personer uafhængigt af hinanden ved hjælp af henholdsvis AMSTAR (systematiske reviews) (se bilag 6) og Cochrane Risk of Bias tools (randomiserede kontrollerede forsøg). Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systemet (se evt bilag 1 med læsevejledning til GRADE).

Arbejdsgruppen har udført meta-analyser med det formål at syntetisere resultaterne af de inkluderede studier, hvor dette var muligt. Analyserne er udført i Cochranes statistikprogram Review Manager 5.3. af metodekonsulent i DMCG-PAL, Tina Harmer Lassen. Der blev anvendt en fixed-effect model til beregning af standardiserede mean differences med tilhørende 95% konfidensintervaller. I overensstemmelse med tilgangen anvendt i det inkluderede Cochrane review af Barnes et al., 2016 er analyserne til det første fokuserede spørgsmål opdelt ud fra, hvorvidt outcome i de oprindelige studier er rapporteret som ændringer fra baseline (change from baseline) eller som score efter behandling (post-treatment score).

Som følge af tekniske fejl i udførelsen af meta-analyser i Cochrane reviewet af Barnes et al., 2016 har arbejdsgruppen gentaget en række af meta-analyserne fra Cochrane reviewet med korrektion af de tekniske fejl. Dette er gjort for at sikre, at konklusionerne angivet i Cochrane reviewet ikke ændredes ved de korrigerede analyser, og at Cochrane reviewet således kunne indgå som en del af evidensen til det første fokuserede spørgsmål. De korrigerede meta-analyser udført af arbejdsgruppen var ikke uoverensstemmende

med konklusionerne i Cochrane-reviewet, men af hensyn til præcisionen har vi valgt at præsentere de korrigerede effektestimater fremfor de fejlbehæftede estimater rapporteret i Cochrane reviewet.

Kvaliteten af evidensen blev sammenfattet i "Summary of Findings" tabeller, udført i det webbaserede værktøj GRADEpro i Guidelines Development Tool (GDT).

Formulering af anbefalinger er sket ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer ud fra en samlet vurdering af effektestimater, kvaliteten af evidensen, patienternes værdier og præferencer samt balancen imellem gavnlige og skadelige virkninger. Der er redegjort for arbejdsgruppens overvejelser i forbindelse med formuleringen af anbefalingerne ved hver anbefaling (kapitel 3).

Se bilag 3-5 og 7-9 for henholdsvis detaljerede beskrivelser af søgestrategien og flowcharts for udvælgelse af litteratur.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involveret andre personer end arbejdsgruppen i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring og godkendelse

Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Retningslinjen er yderligere godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer efter intern og ekstern bedømmelse. Derudover har retningslinjen været sendt i høring hos en række faglige selskaber.
Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer (CFKR). For detaljeret informationer om bedømmelsesprocessen i CFKR henvises til http://cfkr.dk/om-centret/bedoemmelsesproces.aspx

Behov for yderligere forskning

Der er et stort behov for at udføre randomiserede kliniske forsøg af effekten af farmakologiske interventioner til lindring af dyspnø blandt cancerpatienter med tilstrækkelig store studiepopulationer.

Forfattere (arbejdsgruppe)

- Marianne Spile, klinisk sygeplejespecialist, MKS, Palliativ medicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital.
- Bodil Abild Jespersen, overlæge, Det Palliative Team, Aarhus.
- Tina Harmer Lassen, metodekonsulent, Ph.D, DMCG-PAL, Bispebjerg Hospital

Kontaktperson

Marianne Spile, klinisk sygeplejespecialist, Palliativ medicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital, tlf.: 23250772, mail:marianne.spile@regionh.dk

Interessekonflikter

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

Redaktionel uafhængighed

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP. De bidragydende organisationers synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Standard: Hos 90% af alle kræftpatienter med dyspnø skal det lægefagligt vurderes, om patienten skal tilbydes farmakologisk behandling.
Indikator: Andelen af kræftpatienter med dyspnø, der lægefagligt er blevet vurderet i forhold til, om patienten skal tilbydes farmakologisk behandling.

Plan for audit og feedback

Journal audit eller indberetning til Dansk Palliativ Database for patienter tilknyttet specialiserede palliative enheder.

7. Bilag

Bilag 1: Læsevejledning til Anbefalingernes styrke og Summary of findings tabeller

Bilag 2: Resultater af re-analyse af meta-analyser fra Barnes et al., 2016

Bilag 3: Søgeprotokol første fokuserede spørgsmål

Bilag 4: Søgeprotokol andet fokuserede spørgsmål

Bilag 5: Søgeprotokol tredje fokuserede spørgsmål

Bilag 6: Kvalitetsvurderinger af inkluderede reviews vha. AMSTAR

Bilag 7: Flowchart for udvælgelse af guidelines og litteratur til første fokuserede spørgsmål

Bilag 8: Flowchart for udvælgelse af litteratur til andet fokuserede spørgsmål

Bilag 9: Flowchart for udvælgelse af litteratur til tredje fokuserede spørgsmål

Bilag 10: Evidenstabel for litteratur inkluderet i retningslinjen