

Bilag 3: Evidenstabel

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Apolone G	2009	Deskriptivt observationssstudie (III)	+	1801 Kræftpatienter er 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	<p>Effektmål: smerteintensitet målt vha. VAS 0-10 skala og BPI og bivirkninger</p> <p>Resultater:</p> <p>Patienter i behandling med buprenorfin ved baseline (n=257):</p> <p>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</p> <p>Fra baseline faldt smerte signifikant til dag 28 ($p < 0,05$ på alle smerteudfald)</p>	
Caraceni	2011	Systematisk review med 18 studier (EAPC-review) (Ia)	++	2053 kræftpatienter er med moderate til stærke smerter fra 18 studier	Oral morfin vs. placebo, eller andre orale/transdermale opioider	<p>Effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger <p>Resultater:</p> <p>Der er ikke forskel på effekt og bivirkninger for morfin sammenlignet med andre opioider.</p>	<p>Mange af de inkluderede studier har metodologiske svagheder.</p> <p>Halvdelen af studierne var firmasponsorerede.</p>

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Cherny	2011	Systematisk review (Ia)	+	Cancerpatienter med moderate til stærke smerter	Smertebehandling med metadon oralt eller parenteralt sammenlignet med placebo eller andre opioider	<p><u>Analgetisk effekt:</u></p> <p><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</p> <p><u>Mercadante 2008</u> åbent RCT n=108 med depotmorfin eller TDFentanyl eller po metadon ingen forskel i effekt eller bivirkninger eller QOL.</p>	<p>En artikel indgår hvor det ikke anføres om det er cancerpatienter</p> <p>De to Cochrane reviews kommenteres ikke i Cherny´s review</p> <p>Cherny har en forsigtig konklusion der siger at metadon ikke er bedre end andre opioider.</p>
Dale	2010	Systematisk review med 11 prospektive studier uden sammenligningsgruppe	++	Kræftpatienter	Skift fra et opioid til et andet	<p><u>Effektmål:</u></p> <p>Smertelindring og bivirkninger</p> <p><u>Resultater:</u></p> <p>7 af studierne fandt reduktion i smerteintensitet på mere end 3/11.</p> <p>3 af studierne fandt reduktion i bivirkningerne.</p> <p>Der var en succesrate (smertelindring)</p>	<p>Ikke fundet RCT studier</p> <p>Der er lav evidens pga. metodiske svagheder i studierne.</p>

	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	Effekt mål: Smerte og bivirkninger Resultater: 7 studier med 461 patienter, der undersøgte smerteintensitet fandt, at efter 2 uger var smerter (gennemsnitlig/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	<u>Effekt mål:</u> Ratio for skift <u>Resultater:</u> 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 prospe	++	Kræftpatienter med nedsat nyrefunktion og smerter	Behandling med morfin, diamorphine, codeine, dextropropoxyphene, dihydrocodeine, oxycodon, hydromorfon,	<u>Effekt mål:</u> sikkerhed ved nedsat nyrefunktion ved anvendelsen af opioid <u>Resultater:</u> Som følge af lav metodisk kvalitet af de inkluderede studier, var det ikke muligt at udlede en konklusion	Inkluderede studier er behæftede med metodiske svagheder

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
		ktive og 7 retrospektive studier (Ia)			buprenorfin, tramadol, alfentanil, fentanyl, sufentanil, remifentanil, pethidine eller metadon	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.	
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 titring 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	Der var signifikant bedre analgetisk effekt efter 30 minutter sammenlignet	

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
		(Ib)		ter	af gennembrudssmerter versus placebo.	med placebo. Der blev ikke fundet korrelation mellem effektiv dosis af fentanyl buccal tablet og døgndækkende opioid dosis.	
Kurita et al.	2010	Systematisk review (Ia)	+	Voksne kræftpatienter med smerter og svigt af konventionel smertebehandling	Intrathecal og epidural smertebehandling	<p><u>Effekt mål:</u> Smertelindring og Bivirkninger</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>De inkluderede studier har metodiske svagheder.</p> <p>Evidensen er svag</p> <p>I det RCT af højest metodisk kvalitet er der effekt af morfin hos 21% og ved kombination af morfin og clonidin hos 45%</p>

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						<p>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%.</p> <p>Endvidere blev effekten af spinalt opioid i kombination med adjuverende analgetika beskrevet i reviewet af Kurita et al.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p><u>Effekt mål</u>: Andel der med succes skifter fra IV til oral med ratio 1:3</p> <p><u>Resultater</u>: Ca. 80% skiftede med succes ved ratio 1:3. Disse havde ikke bivirkninger og var smertedækkede</p> <p>20% havde brug for en anden mængde morfin for smerte eller bivirkninger dvs. de endte med en anden ratio enten en højere eller lavere</p>	
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 Dexamethasone 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> <ul style="list-style-type: none"> Buprenorfin Hydromorfon Fentanyl Oxycodon Morfin metadon 	Effektmål: Ratio Resultater: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Skift</th> <th>Ratio</th> <th>Evidensniveau</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oral morfin til transdermal buprenorfin</td> <td>75:1</td> <td>lav</td> </tr> <tr> <td>Oral morfin til Transdermal fentanyl</td> <td>100:1</td> <td>høj</td> </tr> <tr> <td>Oral morfin til oral oxycodon</td> <td>1,5:1</td> <td>høj</td> </tr> <tr> <td>Oral morfin ækvivalenter til oral hydromorfon</td> <td>5:1</td> <td>lav</td> </tr> <tr> <td>Oral oxycodon til oral hydromorfon</td> <td>4:1</td> <td>høj</td> </tr> <tr> <td>Oral morfin ækvivalenter til metadon#</td> <td>5-10:1</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Skift	Ratio	Evidensniveau	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 ækvivalenter til oral hydromorfon	5:1	lav	Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj	Oral morfin ækvivalenter til metadon#	5-10:1	-	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.
Skift	Ratio	Evidensniveau																										
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 ækvivalenter til oral hydromorfon	5:1	lav																										
Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj																										
Oral morfin ækvivalenter til metadon#	5-10:1	-																										

Specialistopgave

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						Evidensen bag opstillede ratioer varierer betydeligt.	
Mercadante	2012a	RCT (Ib)	+	82 kræftpatient er med gennembrudssmerter i behandling med mere end 60 mg. Morfinækvivalenter per døgn	<ul style="list-style-type: none"> • T gruppe: Fentanyl titreringsgruppe • P gruppe: Fentanyl proportional gruppe 100 µg./60 mg. morfin 	<p>Effekt mål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger • PN medicin • Patienttilfredshed <p>Resultater:</p> <p>Der var ikke signifikant forskel på reduktion af smerteintensitet i de to grupper.</p> <p>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).</p> <p>Der var signifikant større risiko for behov for PN medicin i T ved første episode af gennembrudssmerter (p<0.0005).</p> <p>Der var ikke signifikant forskel på bivirkninger og patienttilfredshed i de to grupper.</p>	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	<p>Effektmål:</p> <p>Tid til stabil smertelindring</p> <p>Ratio oxycodon/metadon</p> <p>Bivirkninger</p> <p>Resultater:</p> <p>Der går 3,4 dage i gennemsnit til patienterne oplever stabil smertelindring.</p> <p>Ratio ved skift fra oxycodon til metadon på 3,3:1 er klinisk pålidelig</p> <p>Stort set ingen bivirkninger</p>	Få patienter
Moksnes	2011	RCT (Ib)	+	42 kræftpatienter er med smerte og/eller bivirkninger	<p>Skift fra højdosis morfin/oxycodon til metadon ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Stop and go (SAG) • Gruppe 2: 3 dages (3DS) strategi 	<p><u>Effektmål:</u> Smertelindring og Bivirkninger</p> <p><u>Resultater:</u> 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.</p> <p>Det ser ud som SAG gruppen får øget smerte efter 14 dage, der er flere der</p>	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	<u>Effekt mål:</u> 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 cancerpatienter	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	<u>Effekt mål:</u> 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	<u>Resultater:</u> 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	<u>Effekt mål:</u> Smertelindring og Bivirkninger <u>Resultater:</u> 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	<u>Effekt mål:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Smerteintensitet (VAS) • Smertelindring (TOTPAR) • Bivirkninger <u>Resultater:</u> 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 observationsstudie (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 døgn doser 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>Effekt mål:</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>Effekt mål:</u> smerteintensitet, smertelindring og bivirkninger <u>Resultater:</u> I de studier, der sammenlignede analgetisk 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)		cancerpatienter	og lav dosis versus placebo (dobbelblindet) 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 sublingual 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 cancerpatienter med gennembrudssmerter. 37 patienter indgik i den dobbelblinde behandlingsfase af studiet.	Titring af sublingual fentanyl tablet til optimale doser (titreringsfase) og evaluering af sublingual fentanyl ved optimerede doser versus placebo (behandlingsfase).	<u>Resultater:</u> <u>Titring fase (ikke-blindet):</u> 90,5% af patienterne fandt frem til den optimale dosis efter median tre dage og mediant fire dosisforsøg. <u>Behandlingsfase (dobbelblindet):</u> 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 blev ikke opgjort i forhold til placebo.	Firmasponsoreret studie
Tassinari	2011	System	++	Kræftpatient	Transdermal opioid	<u>Effekt mål:</u> smertelindring, bivirkninger	Svag til meget svag

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
		<p>atisk review med 13 studier</p> <p>(Ia)</p>		er med moderate til svære smerter	behandling	<p>mv.</p> <p><u>Resultater:</u> Blandt opioid naive kræftpatienter kan det ikke konkluderes om</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Der er muligvis mindre obstipation hos patienter behandlet med transdermal fentanyl i forhold til morfin-behandlede</p>	<p>evidens i studier der inddrages i review</p> <p>Undersøgelser viser at transdermal fentanyl behandling i front line behandlingen ikke er bedre end anden opioid behandling</p>
Wiffen et al.	2013	<p>Systematisk Cochran review med 62 RCT studier</p> <p>(Ia)</p>	++	4241 kræftpatienter er med smerter fra 62 studier	<p>Oral morfin vs. placebo, eller morfin i forskellige administrationsformer eller andre opioider/non-opioider</p> <p>Resultater for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 studier: Depot morfin vs. morfin • 14 studier: Depotmorfin i forskellige styrker. 	<p>Effekt mål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andel med lette/ingen smerter • Smertelindring • bivirkninger <p>Resultater:</p> <p>Kun få studier beskrev, hvor mange patienter, der havde god smertelindring,</p>	<p>En del firmasponsorede studier.</p> <p>Blandet cancer population</p> <p>Korte behandlingsperioder (2 dage-2 uger).</p>

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
					<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>men hvor det blev rapporteret havde over 90% ingen eller lette smerter inden for en rimelig kort periode.</p> <p>Gennemgangen viser bredt dosisinterval af morfin anvendt til undersøgelser, og at en lille procentdel af deltagerne ikke tåler oral morfin.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Effekttopgørelser variere så der kan ikke laves metaanalyse.</p> <p>Der blev ikke identificeret nogen studier, der undersøgte oral morfin vs placebo.</p>
Wiffen et al.	2014	Systematisk	+	Voksne cancerpatienter	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 randomiserede 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)	++	Kræftpacienter	Hydromorfon (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
						<p>(29,3) (ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne).</p> <p>Der var ingen forskel mellem grupperne i forekomsten af bivirkninger.</p> <p>De hyppigst rapporterede bivirkninger i henholdsvis hydromorfon og oxycodon gruppen var:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstipation (33,6% vs 35,7%) • Kvalme (33,6 % vs 35,7%) • Opkast (33,6 % vs 35,7%) <p>Således resulterede begge behandlinger i samme analgetisk effekt, og der var sammenlignelig forekomst af bivirkninger mellem grupperne.</p>	
Zeppetella	2013	Systematisk review (Ia)	++	15 studier med 1699 kræftpatienter med gennembrudssmerter og i behandling med mere	Opioid PN medicin vs. aktiv eller placebo. Specifikt findes resultater om: transmucosal opioid vs. placebo	<p>Effekt mål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduktion af smerteintensitet • bivirkninger <p>Resultater: 75-80% opnår ved titrering effektiv dosis</p>	<p>Patientpopulationen er ikke helt homogen.</p> <p>Der er metodiske svagheder i de fleste inkluderede</p>

	År	Studie type	Studiets kvalitet	Befolknings type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
				end 60 mg. Morfinækvivalenter 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. <i>Smerteintensitet:</i> 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
						<p>1.60).</p> <p><i>Bivirkninger:</i></p> <p>Der var sædvanligvis milde og acceptable bivirkninger og de alvorlige bivirkninger, der var mentes at skyldes underliggende sygdom.</p> <p><i>Effektive doser:</i></p> <p>Gennemsnit ± SD succesfuld oral transmucosal fentanyl citrate dose var 640 ± 374 µg. (s.14)</p> <p>Gennemsnit ± SD succesfuld oral transmucosal fentanyl citrate dose var 789 ± 468 µg. (s.14)</p> <p>Gennemsnit ± SD morfintabletter 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).</p>	