

Bilag 5: Resumé

Titel: Klinisk retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb			
Forfatter-gruppe	Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af det palliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner) (www.dmcgpal.dk)		
	Arbejdsgruppe: Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet. Asbjørn Ziebell, overlæge, Diakonisse Stiftelsens Hospice. Jakob Sørensen, overlæge, Palliativt team Fyn, Odense Universitetshospital Kontaktperson: Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet. E-mail: Nan.sonne@regionh.dk Konsulenter: Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget opdatering af systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt. Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt. Mathilde Adersen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har vejledt metodemæssigt.		
Godkendt af	Godkendt af, den	Dato for revision:	Ophørs dato:
Baggrund	WHO`s analgetiske trappe blev internationalt anerkendt i 1996, som et behandlingsprincip i anvendelsen af opioider til patienter med cancersmerter (8). I WHO`s smertetrappe deles den medikamentelle behandling ind i non-opioider, opioider og adjuverende analgetika. I Europa har EAPC (European Association of Palliative Care) fulgt op på WHO`s anbefalinger, specielt vedrørende opioider, med retningslinjer og rekommandationer i 1996 og 2001. En omfattende evidensbaseret opdatering af disse guidelines er udkommet i 2011 (4). Disse guidelines danner baggrund for denne nationale retningslinje, som vil kunne anvendes til at understøtte klinisk praksis i Danmark på et		

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

kun anvendes af læger, der har erfaring med dette lægemiddels særlige farmakokinetiske profil (12)(Ia); (13)(Ia);(15)(Ia);(16)(Ia);(23)(Ia);(24)(Ib);(25)(Ia);(26)(Ia);(28)(Ia);(29)(Ia) **B***.

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

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

Anbefaling nr. 2

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

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

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

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

Anbefaling nr. 3

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

II. Administration af opioider

Én titreringsmetode vs. andre titreringsmetoder

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

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

Anbefaling nr. 4a

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

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

Anbefaling nr. 4b

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

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

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

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

Anbefaling nr. 5a

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

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

Anbefaling nr. 5b

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

III. Skift mellem og kombination af opioider:

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

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

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

Anbefaling nr. 6

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

Én konverteringsratio vs. andre konverteringsratioer

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

Anbefaling nr. 7

Ved skift mellem opioider kan følgende omregningsfaktorer anvendes:

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

[#]Specialistopgave.

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

Ved opioidskift på grund af uacceptable bivirkninger, men god smertelindring, anses det for god klinisk praksis at sætte startdosis lavere end beregnet ud fra den ækvianalgetiske ratio og herefter titreres dosis i henhold til det kliniske respons (18)(Ia) D.

Kombination af to opioider vs. dosisforøgelse

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

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

Anbefaling nr. 8

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

IV. Leversvigt og nyresvigt:

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

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

Anbefaling nr. 9

	<p>Der er ikke tilstrækkelig evidens til at kunne formulere en anbefaling for anvendelse af et opioid fremfor et andet til patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) (20)</p> <p>Ved nyresvigt tilrådes, at opioider generelt anvendes med forsigtighed, og at man anvender opioider, som har lav forekomst af aktive metabolitter (eksempelvis fentanyl) (20) D.</p> <p><i>10. Hvilken evidens er der for, at ét opioid giver færre bivirkninger og forgiftninger end placebo blandt kræftpatienter med <u>leversvigt</u>?</i></p> <p>Der er ikke identificeret studier, der beskriver bivirkninger/forgiftninger ved opioidbehandling af kræftpatienter med leversvigt.</p>
Monitorering	<p><u>Standard 1:</u> Mere end 80% af cancerpatienter med moderate til stærke gennembrudssmerter er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende opioid.</p> <p><u>Indikator 1:</u> Andelen af cancerpatienter med moderate til stærke gennembrudssmerter, der er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende opioid</p> <p><u>Monitorering 1:</u> Journal eller database audit</p> <p><u>Standard 2:</u> Mere end 80% af cancerpatienter med moderate til stærke smerter, som ikke kan indtage opioider oralt, har fået tilbudt opioid i alternative administrationsformer end peroral.</p> <p><u>Indikator 2:</u> Andelen af af cancerpatienter med moderate til stærke smerter, som ikke kan indtage opioider oralt, der har fået tilbudt opioid i alternative administrationsformer end peroral.</p> <p><u>Monitorering 2:</u> Journal eller database audit</p>
Referencer	<p>4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjøgren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the</p>

EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68

8. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2nd edition) Geneva: WHO 1996.

12. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011;25:402-9.

13. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. Palliat Med 2011;25:471-7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

560-77.

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

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

25. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain (Review). *The Cochrane Library* 2015, issue 2.

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

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

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

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

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

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

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

35. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, Trinquet F. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New

	<p>Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients with Cancer. Clin Ther. 2014;36:357–367.</p> <p>40. Lauretti, C C Rizzo, A L Mattos and S W Rodrigues. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. British Journal of Cancer 2013;108:259–264.</p> <p>41. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen Ø, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomized clinical phase II trial. Eur J Cancer 2011; 47: 2463-70.</p> <p>42. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. Support Care Cancer 2012b;20:191–194.</p> <p>44. Lundorff L, Sjøgren P, Hansen OB, Jonsson T, Nielsen PR, Chrstrup L. Switching from high doses of pure mu-opioid agonist to transdermal buprenorphine in patients with cancer: A feasibility study. J Opioid Management 2013; 9: 255-62.</p> <p>46. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, issue 5.</p>
Link	Link til en mere omfattende udgave af den kliniske retningslinje