

Klinisk retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Dato:

Godkendt dato: 01.11.2015

Revisionsdato: 01.11.2019

Udløbsdato: 31.10.2020

Den kliniske retningslinje kan, mod angivelse af kilde,
frit citeres helt eller delvis i ikke kommercielle sammenhænge.
Indgår de i kommercielle sammenhænge skal der indgås specifik aftale.

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi
Aalborg Universitet
Frederik Bajers Vej 7 E4
DK-9220 Aalborg


AALBORG UNIVERSITY
DENMARK


DASYS
Dansk Sygepleje Selskab

Titel

Klinisk retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb

Indeksering

Hovedsøgeord: Smerter og sanseindtryk

Indeks søgeord: Kræft, smertebehandling, palliation, opioider

Forfattergruppe

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

Jacob Sørensen, overlæge, Palliativt team Fyn, Odense Universitetshospital

Kontaktperson:

Nan Sonne, overlæge, Palliativt afsnit, Rigshospitalet. E-mail:

Nan.sonne@regionh.dk

Konsulenter:

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

Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget systematisk litteratursøgning og vejledt metodemæssigt.

Mathilde Adsersen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har vejledt metodemæssigt.

Godkendelse

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

Dato

Godkendt dato: 01.11.2015

Revisionsdato: 01.11.2019

Udløbsdato: 31.10.2020

Bedømmelse

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

Målgruppe

Læger inden for den specialiserede palliative indsats.

Baggrund

Smertedefinition

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

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

Definition af gennembrudssmerter

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

Opioiders effekt på cancersmerter

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

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

Opioider er traditionelt førstevalg ved smertebehandling af cancerpatienter.

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

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

Et vigtigt forhold ved behandling med opioider er fysisk afhængighed med abstinenser ved pludselig ophør af behandlingen. Et andet problem er risiko

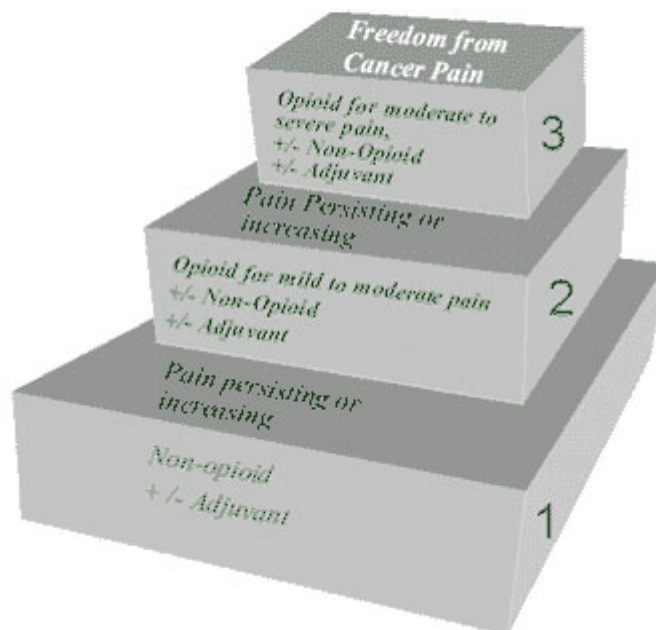
for psykisk afhængighed med risiko for opioidmisbrug, hvor lægemidlet anvendes af patienten til at opnå sedation eller eufori. Endelig ses toleransudvikling, hvor patienten får behov for større og større doser for at opnå samme effekt (6).

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

Problemstilling

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

WHO's Pain Relief Ladder



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

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

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

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

Internationale retningslinjer for behandling af cancersmerter

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

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

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

Opioider, der ikke er inkluderet i denne retningslinje:

Ketogan er ikke medtaget i retningslinjen, da brugen af lægemidlet er stærkt aftagende i klinisk praksis.

Tapentadol er ikke medtaget i retningslinjen, da lægemidlet ikke indgik i EAPC-retningslinjer fra 2011.

Tramadol og kodein er ikke medtaget, da de er svagt virkende opioider (WHO trin II).

Patientgruppe

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

Formål

At skabe evidensbaserede anbefalinger for opioidbehandling af cancersmerter i specialiseret palliativ indsats i Danmark, således at patienterne får sufficient og ensartet smertebehandling.

Metode

Fokuserede spørgsmål

I. Valg af opioid:

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

II. Administration af opioider:

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

eller spinal (epidural/intrathecal) hos voksne patienter med cancersmerter?

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

IV. Leversvigt og nyresvigt:

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

Litteratursøgning og – strategi:

Tidsperiode:

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

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

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

Søgedatabaser:

Der er søgt i følgende databaser:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- CINAHL
- PsycInfo

Afgrænsninger i søgninger:

De fleste søgninger er afgrænset ved:

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

Søgeord:

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

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

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

Udvælgelse af litteratur:

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

Inklusionskriterier:

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

Eksklusionskriterier:

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

Studietyper:

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

Vurdering af litteratur:

Den udvalgte litteratur er vurderet ved hjælp af Sekretariatet for Referenceprogrammets (SfR) checklister. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med forskningsmæssig kompetence. Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Efter kvalitetsvurdering af fuldtekster, der kunne være relevante til at besvare de fokuserede spørgsmål blev 35 artikler endeligt udvalgt til at indgå i retningslinjen (se flowchart i bilag 2).

Formulering af anbefalingerne:

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen.

Litteraturgennemgang

I. Valg af opioid

Et opioid versus et andet opioid

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

Oral morfin versus andre opioider

Wiffen et al. (2013) har i et systematisk Cochrane review med 62 RCT studier med i alt 4241 kræftpatienter med smerter undersøgt analgetisk effekt af oral morfin. Seksten af de inkluderede studier undersøgte smertelindrende effekt ved behandling med morfin versus andre opioider (7 studier: oxycodon, 2 studier: hydromorfon, 5 studier: transdermal fentanyl, 2 studier: metadon). I de 36 studier inkluderet i reviewet, hvor der var redegjort for smerteintensitet, opnåede mere end 90% af patienterne smertelindring svarende til ingen eller lette smerter ($VAS \leq 30$) ved behandling med oral morfin. I de inkluderede studier i reviewet varierede de daglige doser af morfin fra 25 mg til 2000 mg med et gennemsnit på 100-250 mg og med behandlingsvarighed fra 2 til 14 dage. Der blev ikke fundet forskel i effekt af oral morfin sammenlignet med andre stærke opioider. Der er ikke redegjort for forskel i forekomst af bivirkninger i de inkluderede studier, der sammenligner oral morfin med andre opioider. Reviewet inkluderede en del firmasponsorerede studier. Endvidere er der tale om en blandet cancerpopulation, og en del studier havde studiepopulationer på under 100 patienter. Effektopgørelserne i de inkluderede studier varierede, hvorfor det ikke var muligt at lave en metaanalyse (23) (Ia).

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

Hydromorfon versus andre opioider

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

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

Oxycodon versus andre opioider

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

Metadon versus andre opioider

I et systematisk review af Cherny (2011) er der undersøgt analgetisk effekt af metadon oralt eller parenteralt sammenlignet med placebo eller andre opioider til patienter med moderate til stærke smerter. Der indgik fire RCT studier i reviewet, hvor af de tre af studierne var på cancerpatienter. Der indgik i alt 265 patienter i de tre studier. Cherny konkluderer, at der ikke blev fundet forskel i analgetisk effekt af metadon sammenlignet med morfin eller

transdermal fentanyl til smertebehandling af cancerpatienter. Endvidere konkluderer Cherny et al., at der ikke er konsistent evidens for, at metadon har færre bivirkninger end andre opioider (16) (Ia).

I et systematisk Cochrane review af Nicholson, 2007, som inkluderede 9 RCT studier med i alt 459 cancerpatienter med smerter blev metadon sammenlignet med andre opioider med hensyn til reduktion i smerteintensitet, bivirkninger, compliance, patienttilfredshed og livskvalitet. Som følge af studiernes forskellighed var det ikke muligt at lave meta-analyser. Det konkluderes i reviewet, at der overordnet set ikke var forskel i analgetisk effekt og forekomst af bivirkninger mellem metadon og morfin. Ved stratificering for neuropatiske smerter fandtes heller ingen forskel i effekt. Der var flere dropouts pga. bivirkninger ved længere end 28 dages behandling i metadongruppen. Det fremhæves i reviewet, at den lange og varierende halveringstid af metadon kan medføre risiko for akkumulering til toksiske niveauer. I konklusionen blev det tilrådet, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling (26) (Ia).

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

Transdermal fentanyl versus andre opioider

Hadley et al. publicerede i 2013 et systematisk Cochrane review om transdermal fentanyl. Reviewet inkluderede ni randomiserede studier, hvoraf kun ét studie var dobbeltblindet. Der indgik 1244 kræftpatienter med smerter i studierne: 600 patienter blev behandlet med transdermal fentanyl, 382 med peroral morfin, 36 med metadon og 221 med paracetamol plus kodein. Den metodiske kvalitet af de inkluderede studier blev bedømt til at være lav. I reviewet konkluderes det, at de inkluderede studier indikerede, at den analgetiske effekt af transdermal fentanyl var sammenlignelig med morfin. En

metanalyse, der inkluderede 484 patienter viste mindre forekomst af obstipation ved fentanyl sammenlignet med morfin (OR 0.61 95% CI 0,47 - 0,78). Imidlertid var studierne, der indgik i meta-analysen af lav metodisk kvalitet. Der var ikke tilstrækkelige data til at foretage analyser på andre bivirkninger end obstipation (28)(Ia).

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

Transdermal buprenorfin versus andre opioider

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

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

Sammenfatning:

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

stærke opioider, men det tilrådes, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling (16,26).

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

Ét opioid vs. andre opioider og/eller placebo til gennembrudssmerter

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

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

1. Oral transmucosal fentanyl vs. placebo
 - a. Ifølge tre metaanalyser baseret på henholdsvis 6, 7 og 7 studier reducerede oral transmucosal fentanyl gennembrudssmerter signifikant mere end placebo ved henholdsvis 10 (0.39 [95% CI: 0.27, 0.52]), 15 (0.49 [95% CI: 0.35, 0.62]) og 30 (0.92 [95% CI: 0.75, 1.09]) minutters opfølgning.
2. Oral transmucosal fentanyl vs. oral morfin
 - a. Ifølge en metaanalyse baseret på to studier var der ikke signifikant forskel i smertereduktion ved 15 minutters opfølgning af transmucosal fentanyl og oral morfin (0.37 [95% CI: 0.00, 0.73]).
3. Intranasal vs. oral transmucosal fentanyl
 - a. Ifølge to studier reducerede intranasal fentanyl spray smerter signifikant bedre end oral transmucosal fentanyl citrat ved

henholdsvis 10 (1.19 [95% CI: 1.15, 1.23]) og 15 (1.43 [95% CI: 1.38, 1.48]) minutters opfølgning.

4. Oral transmucosal fentanyl vs. intravenøs morfin
 - a. Ifølge et studie med 25 patienter var der ikke signifikant forskel i smertereduktion ved 15 minutters opfølgning af oral transmucosal fentanyl og intravenøs morfin (0.80 [95% CI: 0.00, 1.60]).

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

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

Shimoyama et al. (2015b) har i et RCT på 42 cancerpatienter med gennembrudssmerter undersøgt titrering af sublingual fentanyl tablet til optimale doser (ikke-blindet). Der var 37 patienter, der gennemførte denne del af studiet, og 90,5% af patienterne fandt frem til den optimale dosis efter median tre dage og mediant fire dosisforsøg. Herefter randomiseres patienterne til enten den individualiserede optimale dosis sublingual fentanyl eller placebo (dobbelblindet). 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 (33) (Ib).

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

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

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

Mercadante et al. har i et ikke-blindet RCT fra 2012 set på anvendelsen af buccal fentanyl til patienter i opioidbehandling med mere end 60 mg morfinækvivalenter pr. døgn. Mercadante et al. undersøgte, om der var forskel på en titrering af dosis for fentanyl til gennembrudssmerter (gruppe T) og en dosis beregnet ud fra døgn dosis af fast opioid (gruppe P). Der var ikke signifikant forskel på reduktion af smerteintensitet i de to grupper. I en subgruppe-analyse blandt patienter, der fik oral morfinækvivalenter på >120 mg/dag, var der signifikant flere patienter, der oplevede en smertereduktion på $>50\%$ i gruppe P end T ($p=0.040$). Der var signifikant større brug af PN medicin i gruppe T ved første episode af gennembrudssmerter ($p<0.0005$). Der var ikke signifikant forskel på bivirkninger og patienttilfredshed mellem gruppe T og P, hverken blandt hele populationen eller i subpopulationen (37) (Ib).

Sammenfatning:

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

Depotopioid vs. hurtigvirkende opioid

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

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

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

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?*

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

Sammenfatning:

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

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

Én administrationsform vs. andre administrationsformer

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

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

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

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

Det konkluderes, at de inkluderede studier indikerer, at subkutan administration af opioider er et effektivt alternativ, når oral behandling ikke er mulig. Endvidere konkluderes det, at der ikke er fundet signifikant forskel i analgetisk effekt og bivirkninger mellem de forskellige alternative administrationsformer (19) (Ia).

I et prospektivt observationsstudie af Lasheen et al. (2010) blandt 106 voksne kræftpatienter med smerte blev skift fra IV til oral morfin i ratioen 1:3 undersøgt. Ca. 80% skiftede med succes ved ratio 1:3. Disse havde ikke bivirkninger og var smertedækkede. 20% havde brug for en anden mængde morfin for smerte eller bivirkninger dvs. de endte med en anden ratio enten en højere eller lavere (38)(III).

Spinal administrationsform

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

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

administrationsformer. I forhold til bivirkninger blev der i de tre studier fundet, at IDDS reducerede toxicitet med henholdsvis 50% , 55% og 66% overfor CMM som reducerede toxiciteten med 17%, 20% og 37%.

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

- I et RCT blev der fundet bedre effekt af ved kombination af spinalt morfin og clonidin (n= 38) sammenlignet med morfin kombineret med placebo (n=47).
- I et andet RCT reducerede en blanding af intrathecal morfin/bupivakain (n=11) morfin dosis og brugen af supplerende oral morfin sammenlignet med morfin alene (n=9).
- Endvidere blev der observeret god analgetisk effekt i 10 (n=422) ikke-kontrollerede prospektive studier, der undersøgte effekten af spinalt opioid i kombination med adjuverende analgetika (lokal anæstetika eller klonidin).

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

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

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

fatigue. Derudover var der ikke forskel i bivirkninger mellem grupperne (40) (Ib).

Sammenfatning, administrationsformer:

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

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

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?

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

for effekt af opioidskift med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger (17)(Ia).

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

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

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

Lundorff et al. 2013 (III) har i et prospektivt åbent multicenterstudie med 18 patienter i højdosis opioidbehandling (150- 516 mg morfinækvivalenter) undersøgt skift til transdermal buprenorfin (52,5 – 140 µg/time). Efter skifte var der ingen ændring i smerteoplevelse, men signifikant nedsat fatigue og forbedring i almen velbefindende. Det konkluderes, at det er muligt at skifte fra højdosis ren opioid agonist til transdermal buprenorfin uden at der ses antagonistiske effekter (44) (III).

Sammenfatning:

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

Én konverteringsratio vs. andre konverteringsratioer

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

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

varierer betydeligt. Data tillader dog nogle anbefalinger for konverteringsratioer:

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

[#]Specialistopgave.

Alle patienter skal vurderes individuelt specielt relevant ved skift til metadon. Konverteringsratioen ved skift mellem hydromorfon, morfin, oxycodon og transdermale opioider er mere sikker ved lave doser end ved høje doser. Endvidere fremhæves det i reviewet, at ved opioidskift anbefaler de fleste eksperter en reduktion i den beregnede analgetiske dosis, uanset hvilken sekvens, der vælges, hvorefter der foretages re-evalueringer med henblik på at justere opioid dosis. Dette er dog ikke blevet afprøvet i kliniske undersøgelser (18) (Ia).

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

Kombination af to opioider vs. dosisforøgelse

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

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

IV. Nyresvigt eller Leversvigt

Opioide vs. placebo ved nyresvigt

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

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

Sammenfatning:

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

Opioid vs. placebo ved leversvigt

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

Der er ikke identificeret studier, der beskriver bivirkninger/forgiftninger ved opioidbehandling af kræftpatienter med leversvigt.

Bivirkninger af opioid til patienter med cancersmerter

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

Anbefalinger

I. Valg af opioid

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

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

Der er endvidere svag evidens for, at der ikke er forskel i bivirkninger mellem de stærktvirkende opioider (12,13,23,25,28). En metaanalyse antyder, at forekomsten af obstipation er mindre hos patienter, der har fået transdermal fentanyl sammenlignet med morfin, men de inkluderede studier er af lav metodisk kvalitet (28).

Anbefaling nr. 1

Morfin, oxycodon, hydromorfon og transdermal fentanyl kan anses for at være ligeværdige med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger til behandling af moderate til svære cancersmerter. De kan således alle anbefales til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter. Metadon bør kun anvendes af læger, der har erfaring med dette lægemiddels særlige farmakokinetiske profil (12)(Ia); (13)(Ia);(15)(Ia);(16)(Ia);(23)(Ia);(24)(Ib);(25)(Ia);(26)(Ia);(28)(Ia);(29)(I a) 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 fra 2011 (17) finder man ingen RCT-studier. De 11 prospektive studier var af vekslende kvalitet. Forfatterne konkluderer, at der mangler klar evidens for effekt af opioidskift med hensyn til analgetisk effekt og bivirkninger. Et senere åbent RCT-studie (41) sammenligner to forskellige metoder til at skifte fra et opioid til metadon. Studiet viser, at skift over en dag (stop and go) giver flere drops-outs og bivirkninger end skift over 3 dage. I et senere prospektivt studie (42) finder man imidlertid signifikant smertereduktion ved stop and go metoden ved skift fra oxycodon til metadon. Lundorff beskrev i 2013, at skiftet fra højdosis ren opioid agonist til transdermal buprenorfin var forbundet med nedsat fatigue og forbedring i almen velbefindende, men ingen ændring i smerteoplevelse (44).

Anbefaling nr. 6

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

Én konverteringsratio vs. andre konverteringsratioer

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

Anbefaling nr. 7

Ved skift mellem opioider kan følgende omregningsfaktorer anvendes:

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

Oral oxycodon til oral hydromorfon	4:1	høj
Oral morfin til metadon [#]	5-10:1	-

[#]Specialistopgave.

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

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

Kombination af to opioider vs. dosisforøgelse

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

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

Anbefaling nr. 8

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

IV. Leversvigt og nyresvigt:

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

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

Anbefaling nr. 9

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

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

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

Der er ikke identificeret studier, der beskriver bivirkninger/forgiftninger ved opioidbehandling af kræftpatienter med leversvigt.

Monitorering

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

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

Monitorering 1: Journal audit

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

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

Monitorering 2: Journal audit

Referencer

1. International Association for the Study of Pain (2012), <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>.
2. Saunders C. Nature and management of terminal pain. London, Dartman, Longman and Todd: Shotter EF ed Matters of Life and Death; 1970;15-26, p15.
3. Sjøgren P. Smerter. Kapitel 15 i Palliativ Medicin – en lærebog. København. Munksgaard 2015;217-35.
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjøgren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68

5. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: Mechanisms of cancer-induced bone pain. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:1647-54.
6. Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L. Smerter. Baggrund, evidens, behandling. 3. udgave 2013.
7. Kurita GP, Sjögren P, Ekholm O et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid treated cancer patients. A multinational study. *J Clin Oncol* 2011;29:1297-1303.
8. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2nd edition) Geneva: WHO 1996.
9. Strömngren AS, Goldschmidt D, Grønvold M et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: a study of feasibility and symptom epidemiology. *Cancer* 2002;94:512-20
10. Marcus DA. Epidemiology of cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:231-4.
11. Gutschell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *American Journal of Hospice and Palliative Care* 2003;20:140-8.
12. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:402-9.
13. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *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;25:478-87.
16. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med* 2011;25:488-93.
17. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 494-503
18. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:504-15
19. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moder

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

31. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10.
32. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yukitoshi N, Ohta E, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2015a; 45: 189–196
33. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, Okada M, Yukitoshi N, Ohta E, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clin Oncol* 2015b; 20:198-206
34. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, Shinozaki K, Kunikane H, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, Adachi I, Yoshimoto T, Eguchi K. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain: Efficacy and Safety in Japanese Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:990-1000
35. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, Trinquet F. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients with Cancer. *Clin Ther.* 2014;36:357–367.
36. Kamboj SK, Conroy L, Tookman A., Carroll E, Jones L, Curran HV. Effects of immediate-release opioid on memory functioning: a randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids. *Eur J Pain* 2014; 18:1376–1384.
37. Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Lo Presti C, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin* 2012a; 28:963-8.
38. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, Lagman R, Legrand S. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med* 2010; 24: 9–16.
39. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, Mercadante S, Klepstad P, Sjøgren P and on the behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. *Acta Anaesth Scand* 2015; Jan: 1-13

40. Laurettil GR, Rizzo CC, Mattos AL, Rodrigues SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *British Journal of Cancer* 2013;108: 259–264.
41. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen Ø, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomized clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2463-70
42. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2012b;20:191–194.
43. Oldenmenger WH, Lieveise PJ, Janssen PJ, Taal W, van der Rijt CC, Jager A. Efficacy of opioid rotation to continuous parenteral hydromorphone in advanced cancer patients failing on other opioids. *Support Care Cancer* 2012;20:1639-47
44. Lunderff L, Sjøgren P, Hansen OB, Jonsson T, Nielsen PR, Christrup L. Switching from high doses of pure mu-opioid agonist to transdermal buprenorphine in patients with cancer: A feasibility study. *J Opioid Management* 2013; 9: 255-62
45. Kawano C, Hirayama T, Kuroyama M. Dose Conversion in Opioid Rotation from Continuous Intravenous Infusion of Morphine Hydrochloride Injection to Fentanyl Patch in the Management of Cancer Pain. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131: 463-7
46. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, issue 5.

Bilag

Fortegnelse over vedlagte bilag:

1. Detaljeret søgestrategi
2. Flowchart
3. Evidenstabel
4. Checklister
5. Resumé

Redaktionel uafhængighed

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

Interessekonflikt

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