



Arbejdsdokument – Evidenstabel

Dette arbejdsdokument kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

DMCG: DMCG-PAL

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

Reference	Undersøgel sestype /design	Intervention	Sammenlignings- intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Evidens til første fokuserede spørgsmål						
Barnes et al. 2016 (12)	Systematisk review 26 RCT studier (inkl 6 studier på cancerpatienter)	Opioider Oral morfin ækvivalent dosis i inkluderede studie, undtagen for nebuliserede opioider, viste, at dosis varierede fra 5 til 30 mg oral morfin ækvivalent dagligt, mens nogle studier anvendte varierende doser. Det er muligt at dosis svarende til 5 mg oral morfin dagligt kan have en gavnlig effekt.	Placebo eller anden farmakologisk eller non-farmakologisk intervention	Kronisk obstruktiv lungesygdom Cancer Hjerteinsufficiens Interstitiel lungesygdom	Opioider vs placebo: Se kommentarer. Bivirkninger: statistisk signifikant højere sandsynlighed for kvalme og opkast (Odds Ratio (OR): 4.73 [95% CI 1,73; 12,97]), forstoppelse (OR: 3,0 [95% CI: 1.53, 5,51] og dødsrigdom (OR: 2,86 [95% CI 1,17; 7,02]) ved brug af opioider sammenlignet med placebo blandt både maligne og non-maligne patienter	Arbejdsgruppen fandt en række tekniske fejl i meta-analyserne i Barnes et al., 2016, og derfor har vi i arbejdsgruppen re-analyseret data med korrektion af fejlene. De korrigerede estimater er indsat nedenfor samt i bilag 2. De inkluderede studier i reviewet blev af Barnes et al., 2016 vurderet til at have en høj eller uklar risiko for bias. Mange af studierne havde meget få deltagere. Som følge heraf bliver kvaliteten af evidensen vurderet til at være lav eller meget lav.



Reference	Undersøgel sestype /design	Intervention	Sammenlignings- intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
-	Reanalyse af meta-analyser i Barnes et al., 2016 udført af arbejdsgruppen	-	-	-	Effekt af opioider versus placebo Std. Gennemsnitlig forskel (95% CI) Subgruppe change from baseline: -0,06 (-0,36; 0,23) Subgruppe post-treatment score -0,33 (-0,55; -0,12)	Lavere effekt-estimat indikerer forbedring i dyspnø til fordel for opioidgruppen sammenlignet med placebo
Ekström et al., 2018 (21)	Ikke-systematisk review med re-analyse af en af meta-analyserne i Barnes et al., 2016	-	-	-	Effekt af opioider versus placebo Meta-analyse baseret på 17 RCT studier inkluderet i Barnes et al., 2016, hvor der er i analysemetoden tages højde for, at stor del af studierne er cross-over-studier. Std. Gennemsnitlig forskel (95% CI): -0,32 (-0,47 til -0,18)	Ekström et al. angiver det fundne samlede estimat til at svare til en reduktion på 0,8 point på en skala fra 0 til 10 til måling af dyspnø. Dette tolkes af Ekström et al., som en statistisk og klinisk signifikant reduktion i dyspnø associeret til behandling med opioider
Verberkt et al. 2017 (22)	Systematisk review Inkluderer 67 studier, heraf 35 RCT studier	Opioider		Patienter med fremskreden sygdom og dyspnø.	Meta-analyser viser: <ul style="list-style-type: none"> • En signifikant stigning i arteriel kuldioxid tension, • et signifikant fald i arteriel iltmætning • et signifikant fald respirationsraten i forhold til placebo ved opioid-behandling. 	



Reference	Undersøgelsestype /design	Intervention	Sammenlignings-intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
					<p>Disse forskelle blev af forfatterne til reviewet vurderet til ikke at være klinisk relevante.</p> <p>Der blev ikke observeret statistisk signifikante forskelle mellem opioid og placebo i forhold til endtidal kuldioxidtension eller arteriel ilttension.</p>	
Hui et al. 2016 (16)	RCT	<p>Profylaktisk fentanyl pectin næsespray (FPNS)</p> <p>Patienterne gennemførte tre seks-minutters gangtest mhp. at inducere dyspnø. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten FPNS (15%-25% af total dagligt opioid dosis) eller placebo 20 minutter før både anden og tredje seks-minutters gangtest.</p>	Placebo	<p>Cancerpatienter N=24</p> <p>Opioidtolerante</p> <p>75% af patienterne havde metastatisk cancer.</p>	<p>Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem grupperne i lindring af dyspnø.</p> <p>Forskel mellem første og anden gangtest (mean change (95% CI) for de to grupper:</p> <p>FPNS: -1,1 (-2,4; 0,2) Placebo: -1,2 (-2,8; 0,4)</p> <p>Af bivirkninger var der fem patienter i placebogruppen og en patient i FPNS-gruppen, der rapporterede mere dødsghed, og fem patienter i FPNS gruppen mod en patient i placebogruppen rapporterede mere svimmelhed.</p>	<p>Træningsinduceret dyspnø</p> <p>Dyspnø målt på skala fra 0-10</p> <p>Det fremhæves i artiklen, at studiet ikke havde tilstrækkelig statistisk styrke til at foretage sammenligninger mellem grupperne.</p> <p>Studiet er finansielt støttet af et medicinalfirma.</p>
Hui et al. 2017 (17)	RCT	Profylaktisk fentanyl buccal tablet (FBT)	Placebo	Forskellige cancertyper N=20	Ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne i lindring af	<p>Træningsinduceret dyspnø</p> <p>Dyspnø målt på skala fra 0-10</p>



Reference	Undersøgelsestype /design	Intervention	Sammenlignings-intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
				Opioidtolerante	dsypnø, men en trend mod effekt af FBT (p=0.07) Forskel mellem første og anden gangtest (mean change (95% CI) for de to grupper: FBT: -2,6 (-3,5; -1,3) Placebo: -1,1 (-2,5; 0,2)	Det fremhæves i artiklen, at studiet ikke havde tilstrækkelig statistisk styrke til at foretage sammenligninger mellem grupperne. Studiet er finansielt støttet af et medicinalfirma.
Pinna et al., 2015 (15)	RCT	Oral Transmucosal Fentanyl Citrate	Placebo	Forskellige cancertyper N=13 Opioidtolerante og -naive	Ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne	Funktionsdyspnø Exercise induced dyspnea Dyspnø målt ved ESAS
Gamborg et al., 2013 (18)	RCT	Intraoral morfin (røde dråber)	Subkutan morfin	Cancerpatienter N=20	Begge behandlinger viste en signifikant lindring af dyspnø i forhold til baseline. Effekten på dyspnø var imidlertid signifikant bedre med subkutan morfin sammenlignet med røde dråber (gennemsnitligt fald i VAS score i forhold til baseline: 1.1 for røde dråber og 1.7 for subkutan morfin). Ingen patienter oplevede bivirkninger ved behandlingerne.	Hviledyspnø



Reference	Undersøgelsestype /design	Intervention	Sammenlignings-intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Simon et al. 2016 (19)	RCT, open-label	Fentanyl buccal tablet	Morfin, immediate release	Forskellige cancertyper N=6 (61 episoder med åndenød)	Ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne, men en trend mod bedre resultater for fentanyl. Gennemsnitlige forskel i tid til påbegyndt lindring af åndenød var -10.9 minutter (95% CI = -24.5 til 2.7, p=0.094) til fordel for FBT-gruppen	Episodisk dyspnø Ikke tilstrækkelig statistisk styrke, da rekrutteringen til studiet blev afsluttet før tid.
Yamaguchi et al., 2018 (20)	RCT, open-label	Hurtigtvirkende morfin	Hurtigtvirkende oxycodon	Cancerpatienter N=17	Der blev ikke fundet signifikant forskel i reduktion i dyspnø mellem grupperne (60 min efter administration: gennemsnitlig forskel (95% CI): 0,75 (-0,89; 2,39)). Ingen patienter i oxycodongruppen fik nogen moderate eller alvorlige opioidrelaterede bivirkninger, mens henholdsvis to og fire patienter fik moderat eller alvorlig dødsghed efter 60 og 120 minutter efter interventionen	
Evidens til andet fokuserede spørgsmål						
Simon et al. 2016 (26)	Systematisk review	Benzodiazepiner	Placebo eller anden aktiv kontrol	Patienter med dyspnø som følge af fremskreden malign eller non-malign sygdomme	Cochrane reviewets forfattere konkluderer, at der ikke er evidens for eller imod benzodiazepiner til lindring af dyspnø hos patienter med fremskreden cancer eller COPD.	
Hardy et al. 2016 (27)	RCT, crossover	Intranasal midazolam	Placebo	75 patienter med dyspnø relateret til en fremskreden	Der blev ikke observeret nogen forskel i dyspnø score mellem interventions- og placebo-gruppen.	



Reference	Undersøgelsestype /design	Intervention	Sammenlignings-intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
				sygdom, heraf 67% med cancer.		
Evidens til tredje fokuserede spørgsmål						
Hui et al. 2016 (28)	RCT (pilotstudie)	Dexamethason 8 mg oralt to gange om dagen i fire dage, og herefter 4 mg oralt to gange om dagen i tre dage, eller placebo. Herefter fulgte en open-label fase, hvor patienterne fik 4 mg dexamethason to gange om dagen i syv dage.	Placebo	Cancerpatienter med klinisk eller radiologisk evidens for lungeinvolvering. Der var 41 patienter, der blev randomiseret. Der var 35 patienter, der gennemførte den blinde fase af studiet (de første syv dage)	<p>Dyspnø blev målt ved ESAS (numerisk skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen symptomer og 10 er værst tænkelige symptomer)</p> <p>Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem de to grupper (dag 7: mean difference= -0,5 (95% CI -2,2 til 1,2).</p> <p>Dexamethason-gruppen var associeret med en statistisk signifikant reduktion ved både dag 4 (-1,9; p=0,01) og dag 7 (-1,8; p=0,02) i forhold til baseline. I placebogruppen var der ikke statistisk signifikant reduktion ved dag 4 (-0,7, p=0,38), men ved dag 7 (-1,3; p=0,03) i forhold til baseline.</p>	<p>Det fremhæves i studiet, at der pga. den relativt lille studiepopulation ikke var tilstrækkelig statistisk styrke til at foretage sammenligninger mellem de to grupper.</p> <p>I forhold til bivirkninger blev der ikke observeret nogen grad 3 toxiciteter, og generelt var der flere bivirkninger i placebogruppen sammenlignet med dexamethason-gruppen. (Hui et al., 2016)</p>
Yennurajalingam et al. 2013 (29)	RCT	Dexamethason 4 mg per os x 2 om dagen i 14 dage.	Placebo	Patienter med fremskreden cancer samt mindst tre af følgende symptomer indenfor	Studiet viste en ikke statistisk signifikant forskel i dyspnø målt ved ESAS (skala 0-10) mellem grupperne ved 7 dage på -0,98 point (p=0,07) og efter 15 dage på 1,27 point (p=0,06).	Primære outcome i dette studie er cancer relateret fatigue.



<i>Reference</i>	<i>Undersøgel sestype /design</i>	<i>Intervention</i>	<i>Sammenlignings- intervention</i>	<i>Patient-population</i>	<i>Resultater (outcome)</i>	<i>Kommentarer</i>
				de sidste 24 timer: smerte, fatigue, kronisk kvalme og anoreksi/kakeksi, søvnproblemer, depression, eller dårlig appetit.	Der ses ikke en forskel i hyppigheden af bivirkninger mellem dexamethason- og placebogruppen.	