

**Author(s):** Kaire Pakkonen

**Question:** Õhupuuduse farmakoloogiline ravi: opioidid vs platseeboga, erinevate opioidide võrdlus, erinevate manustamisviiside võrdlus, kõik terminaalses seisundis patsiendid

**Setting:** Kas palliatiivset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittemedikamentoossed meetodid või nende kombineerimine:

**Bibliography:**

Certainty assessment							N <sup>o</sup> of patients		Effect		Certainty	Importance
N <sup>o</sup> of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	opioide	platseebot	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Õhupuuduse vähenemine OPIOIDID VS PLATSEEBO muutus võrreldes baastasemega ( jälgimisaeg 1 tund kuni 6 nädalat) mõõdetuna VAS , Borg skaalaga</b>												
7 <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Õhupuuduse vähenemises vahet ei olnud gruppide vahel ( 214 pt ): võrreldes algtasemega, vähendasid opioidid õhupuudust 0,09 võrra rohkem võrreldes kontrollrühmaga (SMD -0.09, 95% CI -0.36 kuni 0.19; p = 0.54)		⊕○○○ VERY LOW			
<b>Õhupuuduse vähenemine OPIOIDID vs PLATSEEBO : ravi järgne skoor ( posttreatment score). Jälgimisaeg 1 tund kuni 6 nädalat mõõdetuna VAS, Borg skaalaga</b>												
11 <sup>8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious	none	Pärast ravi oli õhupuudus opioidi rühmas statistiliselt oluliselt väiksem kui platseeborühmas ( 318 pt): 0.28 punkti (SMD-0.28, 95% CI-0.50 kuni-0.05; P=0.02)		⊕⊕○○ LOW			
<b>Õhupuuduse vähenemine OPIOIDID vs PLATSEEBO (koond, arvatud random effects mudeliga Barnesi 2016 põhjal)</b>												
12 <sup>19</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	Ekströmi jt poolt on Barnesi SR/MA ( eelnevad tulemusnäitajad) uuesti analüüsitud random effects mudeliga, tulemused on sarnased teiste süstemaatiliste ülevaadetega (198 pt): opioidid vähendavad õhupuudust kesmiselt - 0.32 ( 95% CI, - 0.47 kuni -0.18; p< 0.001) mis vastab 0,8 punktisele langusele 0-10 numbrilisel skaalal ja on kliiniliselt oluline.		⊕⊕⊕○ MODERATE			
<b>Õhupuuduse vähenemine OPIOIDID vs PLATSEEBO: KOK patsiendid, VAS skaala Ekström 2015</b>												
8 <sup>4,7,12,16,18,20,21</sup>	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Süsteemsed opioidid vähendavad õhupuudust kliiniliselt olulisel määral (118 pt): SMD -0.34 (95% CI, -0.58 kuni -0.10; langus 100- mm VAS skaalal - 8 mm (-13.6 kuni -2.4)		⊕⊕⊕○ MODERATE			
<b>Õhupuuduse vähenemine alagrupid: MORFIIN VS PLATSEEBO muutus baastasemest hinnatuna VAS, BORG skaalaga, jälgimisaeg 1 tund kuni 6 nädalat. ( Barnes)</b>												
5 <sup>3,4,5,6,7</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	Analüüsides ainult morfiini uuringuid, ei leitud erinevust gruppide vahel : (77 pt): SMD -0.18, 95% CI -0.51 kuni 0.15; p=0.28		⊕○○○ VERY LOW			
<b>Õhupuuduse vähenemine alagrupid: MORFIIN vs PLATSEEBO ravi järgne skoor, VAS, Borg skaala . Jälgimisaeg 1 tund kuni 6 nädalat (Barnes)</b>												
6 <sup>8,10,13,14,17,18</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	Õhupuuduse vähenemine ravi järgse skooriga hinnatuna vähenes oluliselt morfiini grupis võrreldes platseeboga: SMD -0.32, 95% CI -0.60 kuni -0.15; P= 0.28		⊕○○○ VERY LOW			
<b>Õhupuuduse vähenemine alagrupid OKSÜKODOON vs PLATSEEBO muutus baastasemest (Barnes)</b>												
1 <sup>6</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Oksükodoon ei vähendanud õhupuudust ( 35 patsienti): MD-0.08, 95% CI-1.03 kuni 0.87; P=0.16		⊕⊕○○ LOW			
<b>Õhupuuduse vähenemine alagrupid FENTANÜÜL vs PLATSEEBO muutus baastasemest (Barnes)</b>												

1 <sup>2</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Subkutaanne fentanüül kasvajaga patsientidel ei vähendanud õhupuudust võrreldes baastasemega (10 pt): MD-0.29, 95% CI-2.50 kuni 2.90; P=0.88	⊕⊕⊕⊖ MODERATE
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	------------------

**Õhupuuduse vähenemine; manustamisviis: SUUKAUDNE MANUSTAMINE vs PLATSEEBO, muutus baastasemest ( Barnes)**

3 <sup>4,6,7</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Kliiniliselt olulist vahet ei olnud gruppide vahel (58 pt): SMD 0.07, 95% Ci -0.30 kuni 0.44, P= 0.72	⊕⊕⊖⊖ LOW
--------------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---	-------------

**Õhupuuduse vähenemine; manustamisviis: SUUKAUDNE MANUSTAMINE vs PLATSEEBO, ravi järgne skoor (Barnes)**

6 <sup>8,9,11,12,16,18</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Vahet ei ole gruppide vahel (95 pt): ,SMD -0.27, 95% CI -0.56 kuni 0.002; P=0.07	⊕⊕⊕⊖ MODERATE
------------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	------------------

**Õhupuuduse vähenemine; manustamisviis INHALEERITAV OPIOID , muutus baastasemest ( Barnes)**

2 <sup>1,3</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Võrreldes inhaleeritavaid opioide ( morfiin, diamorfiin) ja platseebot, ei olnud erinevust gruppide vahel (30 pt): SMD -0.06,; 95% CI -0.57 kuni 0.45; P= 0.81	⊕⊕⊖⊖ LOW
------------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	-------------

**Õhupuuduse vähenemine INHALEERITAVAD OPIOIDID vs PLATSEEBO: KOK patsiendid; jälgimisperioodi pikkus : 1 doos kuni 5 päeva; VAS või Borg skaala Ekström 2015**

4 <sup>14,15,17,22</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Kõikide hinnatud uuringute kokkuvõrres inhaleeritavad opioidid vähendavad õhupuudust KOK-iga patsientidel (82 pt); -0.39 95% CI -0.71 kuni -0.07 ( morfiin, 1 uuring fentanüüliga). Kui jäeti välja teistest eristuv uuring (Shohrati, 40 pt), siis efekt vähenes ja ei olnud enam kliiniliselt oluline : SMD, 20.17; 95% CI, 20.39 kuni 0.04; Metaanalüüsi haaratud uuringutest enamus hindasid efekti ühekordse manustamise järgselt (v.a Shohrati, 5 päeva) ja olid läbi viidud laboratoorses tingimustes.	⊕⊕⊖⊖ LOW
--------------------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---	-------------

**Õhupuuduse vähenemine: INHALEERITAV MORFIIN vs PLATSEEBO raske KOKi patsientidel VAS skaalal (cross over, 4 päeva üks ravimeetod)**

1 <sup>23</sup>	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	Kõikidel patsientidel (n 10) esines kliiniliselt oluline õhupuuduse vähenemine morfiini grupis (p < 0.0001). Keskmine õhupuuduse vähenemine VAS skaalal morfiini grupis oli 24.5 mm vs 6.3 0. 9% NaCl grupis. Statistiliselt oluline ja püsiv õhupuuduse vähenemine ilmnes 30 dal minutil inhalatsiooni algusest, max toime 4 tunnil. Olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Morfiini keskmine annus 3 mg	⊕⊕⊖⊖ LOW
-----------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	-------------

**Õhupuuduse vähenemine; manustamisviis INHALEERITAV OPIOID vs PLATSEEBO , ravi järgne skoor (Barnes)**

4 <sup>13,14,15,17</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Inhaleeritavad opioidid ei vähenda õhupuudustunnet (48 pt): SMD -0.03; 95% CI -0.43 kuni 0.37; P=0.87 Kolmes uuringus oli ravimiks morfiin, ühes fentanüül.	⊕⊕⊕⊖ MODERATE
--------------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	------------------

**Õhupuuduse vähenemine: manustamisviis FENTANÜÜLI BUKAALNE TABLETT VS PLATSEEBO, profülaktiline manustamine, NRS skaala 6 minuti kõndimistesti järgselt ( 6MWT)**

1 <sup>24</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	Bukaalne fentanüül (20 pt) vähendas kliiniliselt oluliselt õhupuudust NRS skaalal esimesel ja kuuendal minutil -2,4 (95% CI -3,5 kuni -1,3), platseebo grupis vähenes õhupuudus 1,1 punkti NRS skaalal, mis ei olnud kliiniliselt oluline. Patsientide subjektiivsel hinnangul vähendas FBT paremini õhupuudust võrreldes platseeboga ("mõnevõrra parem" = 4/9 vs 0/11, P=0.03). Kõrvaltoimete suhtes erinevusi gruppide vahel ei olnud (pearinglus, iiveldus, väsimus), FBT oli hästi talutav.	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	---	------------------	--

**Õhupuuduse vähenemine: manustamisviis FENTANÜÜLI NASAALNE SPREI vs TABLETT VS PLATSEEBO hinnatuna 6 minuti käimistesti järgselt (6MWT) , NRS, Borg skaala**

1 <sup>25</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Nasaalne fentanüüli spreid (FPNS) (24 pt) vähendas kliiniliselt olulisel määral õhupuudust pärast füüsilist pingutust: -2.0; 95% CI -3.5 kuni -0.6; pärast teist 6 minuti käimistesti (6MWT) ja -2.3 95% CI -4.0 kuni-0.7 pärast kolmandat testi NRS skaalal ja ka õhupuudust rahuolekus. Ka platseebogrupis esines oluline õhupuuduse vähenemine mõningatel ajahetkedel NRS skaalal : teise testi järgselt -1.7 95% CI -3.3 kuni- 0.1; kolmanda järgselt -2.5; 95% CI -4.2 kuni -0.9 aga platseeborgrupis ei vähenenud õhupuudus rahuolekus. Kasvajaga patsiendid	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	------------------	--

**Õhupuuduse vähenemine : manustamisviis FENTANÜÜLI TRANSMUKOOSNE TABLETT vs PLATSEEBO 6 minuti käimistesti (6MWT) järgselt 30 ja 60 minutil.**

1 <sup>26</sup>	randomised trials	serious <sup>f</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	13 onkoloogilist patsienti ( 73 % kopskasvajaga): erinevust gruppide vahel ei leitud enne ja pärast käimistesti P=0.6550	⊕⊕⊖⊖ LOW	
-----------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	-------------	--

**Õhupuuduse vähenemine: MORFIIN vs PLATSEEBO pulmonaalse hüpertensiooniga (PAH) patsientidel, VAS skaala. Crossover disain: 7 päeva morfiin+ 7 päeva wash-out+ 7 päeva platseebo ja vastupidi.**

1 <sup>27</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	Õhupuudus hinnatuna VAS skaalal oli tugevam morfiini grupis ( 19 pt) võrreldes platseeboga ( 19 pt):nii hommikul: keskmine 31.7 ± SD 25 mm 95% CI 20.7 kuni 42.7 vs. keskmine 26.9 ± SD 22 mm 95% CI 17.0 kuni 36.8; kui ka õhtul keskmine 33.5 ± SD 28 mm 95% CI 20.5 kuni 46.5 vs. 25.6 ± SD 21 mm 95% CI 16.2-35.0. Keskmine õhupuudustunne eelmisel päeval morfiini grupis 43, 4 +/- SD 27 vs 38.7 +/-SD 24 platseebo grupis. Halvim eelmisel päeval morfiini grupis 55.6 vs 51.2 platseebo grupis. Kõrvaltoimeid esines rohkem morfiini grupis: iiveldust 5 patsiendil vs 1; kõhkinnisus 9 vs 0; uimasust 11 vs 9; segasust esines morfiini rgupis vähem võrreldes platseeboga 0 vs 2	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	------------------	--

**Õhupuuduse vähenemine: OPIOIDID vs PLATSEEBO, südamepuudulikkusega patsiendid, muutus baastasemest NRS skaala (Barnes)**

1 <sup>6</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Uuringus ei leitud kliiniliselt olulist õhupuuduse vähenemist opiodi grupis võrreldes platseeboga: (35 pt NYHA III-IV); SMD 0.43, 95% CI-0.04 kuni 0.90, P=0.08	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	------------------	--

**Õhupuuduse vähenemine MORFIIN vs MIDAZOLAM hinnatud numrilise hinnagu skaalaga NRS ( Barnes)**

1 <sup>28</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious	none	Statistiliselt oluline õhupuuduse vähenemine midazolami grupis võrreldes opioidiga ( MD 2.00, 95% CI 1.07 kuni 2.93; p< 0.0001)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
-----------------	-------------------	----------------------	--------------------------	-------------	---------	------	---	-------------	--

**Õhupuuduse vähenemine: LÜHITOIMELINE MORFIIN vs OKSÜKODOON kasvajaga patsientidel hinnatuna NRS skaalal ( 0-10) 60 ja 120 minutil ravimi manustamisest**

1 <sup>29</sup>	randomised trials	serious <sup>g</sup>	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	Oksükodooni grupis (8 pt) vähenes õhupuudus 60 minutil 1.75 punkti 1.75 (95% CI, 0.72 kuni 2.78) ja morfiini grupis (9pt) 1.00 (95% CI, -0.08 kuni 2.08). 120 minutil vähenes õhupuudus oksükodooni grupis 1.50 (95% CI, -0.11kuni -3.11) ja morfiini grupis 1.33 (95% CI, 0.4 kuni 2.25). Kõrvaltoimeid oksükodooni grupis ei esinenud, morfiini grupis esines uimasust kahel patsiendil 60 ja 120 minutil. Oksükodooni keskmine annus 5.31+/- 4,9 mg; morfiinil 18.89 +/- 15,27 mg.				⊕⊕○○ LOW	
-----------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	--	--	--	-------------	--

**Elukvaliteet OPIOIDID vs PLATSEEBO ( muutus algatasemest mõõdetuna Chronic Respiratory Disease Questionnaire´ga) Barnes**

1 <sup>7</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious	none	Koguhinnangus ei leitud erinevust gruppide vahel (opioidi grupis 0.86 punkti vs 2.94 punkti platseebo grupis, tulemus ei ole statistiliselt oluline). Elukvaliteeti hinnati 4 kategoorias: õhupuuduse tase, väsimus, emotsionaalne seisund, mastery (kontroll olukorra üle?). Viimases kategoorias oli oluline vahe, patsiendid eelistasid platseebot. Teistes (Eiser 1991, Abernethy 2003; Oxberry 2011) uuringutes mis ei olnud haaratud metaanalüüsi, ei leitud samuti erinevust gruppide vahel.				⊕○○○ VERY LOW	
----------------	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	---------	------	---	--	--	--	------------------	--

**Kõhukinnisus OPIOIDID vs PLATSEEBO (Barnes)**

g 2,5,6,7,8,9,16,17,30	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	29/162 (17.9%)	9/162 (5.6%)	<b>RR 3.00</b> (1.63 to 5.51)	<b>111 more per 1,000</b> (from 35 more to 251 more)	⊕○○○ VERY LOW	
------------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	--------------	-------------------------------	--	------------------	--

**Kõhukinnisus MORFIIN vs PLATSEEBO**

1 <sup>27</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	9/19 (47.4%)	0/10 (0.0%)	not estimable	⊕⊕⊕○ MODERATE	
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	-------------	---------------	------------------	--

**liveldus ja oksendamine OPIOIDID vs PLATSEEBO (Barnes)**

7 2,5,6,7,17,30	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	21/104 (20.2%)	7/104 (6.7%)	<b>RR 4.73</b> (1.73 to 12.97)	<b>251 more per 1,000</b> (from 49 more to 806 more)	⊕○○○ VERY LOW	
-----------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	--------------	--------------------------------	--	------------------	--

**liveldus ja oksendamine MORFIIN vs PLATSEEBO**

1 <sup>27</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	5/19 (26.3%)	1/19 (5.3%)	not estimable	⊕⊕⊕○ MODERATE	
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	-------------	---------------	------------------	--

**Pearinglus OPIOIDID vs PLATSEEBO (Barnes)**

g 2,5,6,7,8,9,15,17,30	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	19/156 (12.2%)	9/156 (5.8%)	<b>RR 2.86</b> (1.17 to 7.02)	<b>107 more per 1,000</b> (from 10 more to 347 more)	⊕○○○ VERY LOW	
------------------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	--------------	-------------------------------	--	------------------	--

**Uimasus MORFIIN vs PLATSEBO**

1 <sup>27</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	11/19 (57.9%)	9/19 (47.4%)	not estimable		⊕⊕⊕⊖ MODERATE
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	---------------	--	------------------

**Segasus MORFIIN vs PLATSEBO**

1 <sup>27</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	0/10 (0.0%)	2/19 (10.5%)	not estimable		⊕⊕⊕⊖ MODERATE
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	--------------	---------------	--	------------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Explanations**

- Uuringu disain: randomiseerimise kirjeldused ebatäpsed, kõik uuringud ei ole topeltpimedad. There were limitations in the design and implementation of available studies
- Statistiliselt oluline heterogeensus uuringute tulemuste vahel. There was significant heterogeneity.
- uuritavate arv väike, usaldusvahemikud laiad There were small study sizes
- Randomiseerimise kirjeldus ebatäpne
- Uuritavate arv väike
- Allocation concealment ( selection bias)
- Uuringu disaini puudujäägid: puudulik pimendamine

**References**

- Charles MA, Reymond L, Israel F. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *Journal of Pain and Symptom Management* ; 2008.
- Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* ; 2014.
- Leung R, Hill P, Burdon J. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. *Thorax*; 1996.
- Light RW, Stansbury DW, Webster JS. Effect of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD. *Chest*; 1996.
- Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. *Annals of Oncology*; 1999.
- Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*; 2011.
- Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 1998.
- Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*; 2003.
- Bar-Or D, Marx JA, Good J. Breathlessness, alcohol and opiates. *The New England Journal of Medicine*; 1982.
- Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Annals of Internal Medicine*; 1993.
- Chua T, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson P, Coats A. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*; 1997.
- Eiser N, Denman WT, West, C Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *European Respiratory Journal*; 1991.
- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Low-dose nebulized morphine does not improve exercise in interstitial lung disease. *1995;152(6):1940-5. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 1995.
- Jankelson D, Hosseini K, Mather LE, Seale JP, Young IH. Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*; 1997.
- Jensen D, Alsuhail A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE. Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Pain and Symptom Management*; 2012.
- Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* ; 1983.
- Nosedá A, Carpio JP, Markstein C, Meyvaert A, de Maertelaer V. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine. *European Respiratory Journal*; 1997.
- Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *The New England Journal of Medicine* ; 1981.
- Ekström M, Bajwah S, Bland M, Currow DC, Hussain J, Johnson MJ. One Evidence Base; Tree Stories: Do Opioids Relieve Chronic Breathlessness?. *Research Letter*; 2017.
- Masood AR, Reed JW, Thomas SH. Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* ; 1995.
- Woodcock A, Johnson M, Geddes D. Breathlessness, alcohol, and opiates. *N Engl J Med* ; 1982.
- Shohrati M, Ghanei M, Harandi AA, Foroghi S, Harandi AA. Effect of nebulized morphine on dyspnea of mustard gas-exposed patients: a double-blind randomized clinical trial study. *Pulm Med*; 2012.
- Piotr Janowiak, Małgorzata Krajnik, Zygmunt Podolec, Tomasz Bandurski, Iwona Damps-Konstańska, Piotr Sobański, David C. Currow and Ewa Jassem. Dosimetrically administered nebulized morphine for breathlessness in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine*; 2017.
- David Hui, MD, Kelly Kilgore, BSc, Susan Frisbee-Hume, MS, Minjeong Park, PhD, Diane Liu, MS, Diwakar D. Balachandran, MD, and Eduardo Bruera, MD. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Management* ; 2017 December.
- David Hui, MD, MS, Kelly Kilgore, BSc, Minjeong Park, PhD, Janet Williams, MS, Diane Liu, MS, and Eduardo Bruera, MD. Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise- Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.*; 2016 October.
- M, Cuervo. a randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Amj Hosp Palliat Care*; 2013.
- Ferreira D.H, Ekström M, Sajkov D, vandersman Z, Eckert DJ, Currow DC. Extended-release Morphine for Chronic Breathlessness in Pulmonary Arterial Hypertension- A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *J Pain Symptom Manage.*; 2018.
- Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *Journal of Pain and Symptom Management*; 2010.
- Takashi Yamaguchi\*, Yoshinobu Matsuda, Hiromichi Matsuoka, Takayuki Hisanagi, Iwao Osaka, Hiroaki Watanabe, Isseki Maeda, Kengo Imai, Satoru Tsuneto, Yukiko Wagaatsuma, and Yoshiyuki Kizawa. Efficacy

of immediate-release oxycodone for dyspnoea in cancer patient: cancer dyspnoea relief (CDR) trial. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2018; 2018.

30. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. . European Journal of Heart Failure ; 2002.