Farmakologisk behandling af obstipation

– hos voksne kræftpatienter i palliativ fase

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
27. februar 2017 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
22. oktober 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 27. februar 2022

INDEKSERING
Udskillelse af affaldsstoffer, obstipation, palliativ behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Konventionelle laksantia 2
Opioid antagonister 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 6
Konventionelle laksantia 6
Opioid antagonister 7
4. Referencer 12
5. Metode 14
6. Monitorering 17
7. Bilag 19
8. Om denne kliniske retningslinje 66

1. Anbefalinger (Quick guide)

Konventionelle laksantia

1. **Konventionelt laksantia kan anvendes med stor forsigtighed i behandlingen af obstipation hos voksne kræftpatienter i palliativ fase (A)**

Opioid antagonister

2. **Subkutan methylnaltrexon bør tilbydes til kræftpatienter i palliativ fase med opioidinduceret obstipation, når andet laksantia har fejlet, og der ikke findes kontraindikationer herfor. Der ses effekt af subkutan methylnaltrexon sammenlignet med placebo indenfor 4 timer efter administrationen (A)**

3. **Kræftpatienter i palliativ fase, som behandles med oxycodon og har opioid-induceret obstipation, hvor konventionel behandling med laksativer har fejlet og som ikke har kontraindikationer herfor, kan tilbydes at skifte til behandling med oxycodon/naloxon med henblik på at modvirke den opioid-inducerede obstipation (B*)**

2. Introduktion

Problemstilling

I Danmark angiver op til 20 % af befolkningen, at de jævnligt er obstiperede og 10 % bruger laksantia (1).

Obstipation er et endnu hyppigere symptom hos palliative patienter. Fra den Danske Palliative Database fremgår det (vurderet ud fra EORTC-QLQ-15 skemaer udfyldt ved modtagelse til en specialiseret palliativ indsats), at 55 % af voksne patienter tilknyttet en specialiseret palliativ afdeling og som døde i 2015, havde oplevet sig obstiperede indenfor den sidste uge op til, at de blev set første gang af en specialiseret palliativ afdeling. Heraf angav 29 %, at de havde oplevet at være *en del* til *meget* obstiperede (2). Dette understøttes yderligere i en ny svensk undersøgelse, hvor der indgik 485 palliative patienter. Her angav 35 % af de adspurgte, at de følte sig obstiperede (3). En undersøgelse fra Storbritannien blandt 400 patienter henvist til Palliative Care Services finder i overensstemmelse hermed, at obstipation var det 3. hyppigste selvrapporterede symptom og optrådte hos 32 % af patienterne (4).

I klinisk praksis findes der i Danmark en stor variation indenfor pleje og behandling af voksne patienter i palliativ fase med obstipation, og udvalget af laksantia er stort (Bilag 1). I de senere år er opioid antagonisterne kommet til (methylnaltrexon, naloxegol og kombinationspræparatet oxycodon/naloxone).

Vi finder det derfor relevant at udarbejde en klinisk retningslinje for at sammenfatte evidensen for behandling af kræftpatienter i palliativ fase med obstipation, både med hensyn til konventionelle laksantia og opioid-antagonister.

Definitioner

Palliation

Er en tværfaglig, individ- og helhedsorienteret indsats, der har til formål at fremme livskvalitet og lindre lidelse hos det enkelte menneske, der er ramt af livstruende sygdom og dennes pårørende (5).

Palliativ fase

Sundhedsstyrelsen inddeler palliation i følgende faser (5):

- Tidlig palliativ fase: Sygdomskontrollerende og livsforlængende behandling er relevant, har fokus på rehabilitering. Tilstanden kan vare i år.
- Sen palliativ fase: Sygdomskontrollerende behandling er ikke mulig, livsforlængende behandling kan være relevant, har fokus på forbedring af livskvalitet for patient og pårørende. Tilstanden kan være i måneder.
- Terminal palliativ fase: Patienten er døende, livsforlængende behandling er ikke relevant, har fokus på en værdig død og efterfølgende omsorg for de pårørende. Tilstanden kan vare i dage eller uger.

Palliative behov
Er behov for lindring af de fysiske, psykiske, sociale og /eller eksistentielle/åndelige lidelser, der kan følge en livstruende sygdom (5).

Obstipation
Obstipation er både en diagnose (DK 590) og en symptombetegnelse (BIHA 81). Obstipation defineres som en lille, hård, besværet afføring med nedsat hyppighed i forhold til patientens normale afføringsmønster. Ofte beskriver patienten subjektive symptomer som smerter, følelse af at være oppustet, rigelig luftafgang, ubehag og følelsen af, at afføringen ikke er færdiggjort (6).

Og/eller:

Hvis patienten har mindre end 3 afføringer per uge må man overveje, om der kan være obstipation (7).

Obstipation kan inddeles i:

1. Primær (livstils- funktionel- eller idiopatisk), der angives til at udgøre 10 - 30 % af den totale population, kan defineres ved ROME III kriterierne (Bilag 2 og bilag 3).
2. Sekundær (sygdomsrelateret). Endokrine og metaboliske forstyrrelser, neurologiske og neuromuskulære lidelser, psykiatriske sygdomme, fysiologiske årsager og specielle tarmforhold (Bilag 3).
3. Tertiær (medicin induceret). Opioider, cytostatika, diuretika, NSAID, antidepressive m.m. (Bilag 3).

Laksantia
Er et farmakologisk middel, der virker ved at ændre tarmindholdets sammensætning og volumen ved at påvirke tarmmotorikken eller ved at påvirke salt- og vandtransporten gennem tarmvæggen (Bilag 1)

Opioidantagonist
Er et farmakologisk middel, der anvendes til behandling af opioidinduceret obstipation, ved at hæmme opioidets effekt på tarmen (Bilag 1).

Patientperspektiv

Symptomerne ved obstipation kan hos den enkelte patient f. eks. være kvalme, alment ubehag, nedsat appetit, vægttab og smerter (7, 8), og kan have en negativ effekt på livskvaliteten hos patienter i palliativ fase (9).

Patienten kan føle sig forlegen og pinligt berørt, hvis han/hun skal tale om sin obstipation og/eller afføring. Det er således vigtigt, at personalet sørger for, at patienten kan have afføring under forhold, der tilgodeser dennes krav om privatliv, og anvender et sprog, der ikke virker stødende (10).
Der bør ligeledes tilstræbes en korrekt defækationsstilling (11) (Bilag 4).

Årsager til obstipation

Årsager til obstipation hos patienter i palliativ fase er mange og komplekse. I den palliative fase behandles mange patienter med opioider, som er en af de hyppigste årsager til obstipation (Bilag 3).

Opioidernes effekt på tarmen

Opioider giver relaksation af de ydre længdegående muskler i tarmen, ogdet vil sammen med en øget tonus i de indre cirkulære muskler og sphintermuskulaturen bevirke, at tarmen bliver mere snæver, og de peristaltiske bevægelser formindskes. Dette medfører nedsat fæcesvolumen og hård og knoldet afføring. Et mindre fæcesvolumen vil så ikke i samme grad kunne trigge de peristaltiske bevægelser. Samtidig reduceres tarmsekretionen, hvilket bevirker nedsat smørende effekt (12) (Bilag 5).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Det specifikke formål med den kliniske retningslinje er at opstille anbefalinger for farmakologisk behandling af obstipation hos voksne kræftpatienter ≥ 18 år i palliativ fase.

Patientgruppe

Patientgruppen er voksne (≥ 18 år) kræftpatienter i palliativ fase med obstipation.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Mere specifikt er målgruppen fagpersoner, der yder behandling og omsorg for kræftpatienter i palliativ fase, som er obstiperede.

3. Grundlag

Konventionelle laksantia

1. **Konventionelt laksantia kan anvendes med stor forsigtighed i behandlingen af obstipation hos voksne kræftpatienter i palliativ fase (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

I et systematisk Cochrane review af Candy et al. fra 2015 (13) er effekten af laksantia til behandling af obstipation hos palliative patienter undersøgt. Fem RCT'er med i alt 370 patienter (primært kræftpatienter) blev inkluderet. Dette review af en opdatering af et tidligere review fra 2011, men inkluderer ikke studier med opioid-antagonist som intervention.

Der blev ikke observeret signifikante forskelle i effekt ved sammenligning af følgende laksantia:

- laktulose versus senna
- laktulose plus senna versus magnesium plus paraffin
- docusat plus senna versus placebo plus senna misrakasneham (traditionelt indisk præparat) versus senna.

I et studie, der sammenlignede laktulose plus senna med co-danthramer plus poloxamer blev der observeret blandede resultater. Der var mindre brug af p.n. laksatia i senna plus laktulose gruppen (9/51) versus co-dantramer plus poloxamer gruppen (19/51). I en subgruppe på 17 patienter, der fik stærke opioider, sås en signifikant forskel (p-værdi <0.01) i afføringsfrekvens til fordel for gruppen, der modtog senna plus laktulose. Der var imidlertid ingen forskel mellem grupperne i forhold til patienternes egen vurdering af afføringsfunktion.

Bivirkninger

I studiet, der sammenlignede laktulose plus senna versus co-danthramer plus poloxamer var der 15 personer af dem, der fik senna plus laktulose, og 5 personer af dem der fik co-danthramer plus poloxamer, der måtte stoppe laksantiabehandlingen efter 24 timer pga diarré. To af deltagerne i behandling med co-danthramer plus poloxamer rapporterede om brændende perianale smerter. Studiet bliver i Cochrane reviewet (13) vurderet til at have en række metodiske svagheder.

I studiet, der sammenlignede laktulose plus senna versus magnesium plus paraffin, var der ikke signifikant forskel i rapporteringen af diarré mellem de to grupper. I begge grupper var der en deltager, der rapporterede voldsom kvalme, og en af deltagerne i laktulose plus senna fik mavekneb.

I studiet, hvor misrakasneham versus senna blev undersøgt, var der to deltagere af dem i mishrakanesham gruppen, der rapporterede kvalme, opkastning og kolikagtige smerter.

I undersøgelsen af senna versus laktulose var der tre personer i hver gruppe, der rapporterede diarré, kvalme og krampe.

I undersøgelsen af docusat plus senna versus placebo plus senna er der ikke rapporteret om bivirkninger.

Patientpræferencer var rapporteret i følgende studier: et studie viste præference for senna og laktulose i forhold til magnsium hydroxide plus paraffin-olie. Et andet studie viste, at en overvægt af deltagerne ikke kunne lide smagen af co-danthramer plus poloxamer. I det tredie studie sås ingen forskel i præferencer mellem misrakasneham og senna.

Konklusion i Cochrane review (13)
Det bliver i Cochrane reviewet konkluderet, at der ikke er evidens for at anbefale et laksantia fremfor et andet. Evidensen på området er begrænset som følge af få og små studier med metodiske svagheder (13) [Ia].

Opioid antagonister

2. **Subkutan methylnaltrexon bør tilbydes til kræftpatienter i palliativ fase med opioidinduceret obstipation, når andet laksantia har fejlet, og der ikke findes kontraindikationer herfor. Der ses effekt af subkutan methylnaltrexon sammenlignet med placebo indenfor 4 timer efter administrationen (A)**

3. **Kræftpatienter i palliativ fase, som behandles med oxycodon og har opioid-induceret obstipation, hvor konventionel behandling med laksativer har fejlet og som ikke har kontraindikationer herfor, kan tilbydes at skifte til behandling med oxycodon/naloxon med henblik på at modvirke den opioid-inducerede obstipation (B*)**

Litteratur og evidensgennemgang

Subkutan methylnaltrexon
I et systematisk review af Siemens et al. fra 2016 (14) [1a] er effekten og bivirkninger ved behandling med subkutan methylnaltrexon hos patienter, der lider af opioid-induceret obstipation undersøgt. Reviewet inkluderer syv RCT studier heraf fire studier, der primært er baseret på patienter med fremskreden cancer, og hvor konventionel laksantia ikke havde effekt. Tre af de fire studier undersøgte effekten af subkutan methylnaltrexon versus placebo (17-19), mens det fjerde studie af Portenoy et al. 2008 (20), undersøgte effekten af stigende dosis subkutan methylnaltrexon uden en placebo gruppe.

I det dobbeltblindede, randomiserede, placebo-kontrollerede studie af Bull et al. 2015 (17), er der undersøgt effekt og bivirkninger af faste doser subkutan methylnaltrexon hos 230 patienter med fremskreden sygdom (66 % af patienterne har cancer) og opioid-induceret obstipation. Interventionen var subkutan methylnaltrexon (8

mg eller 12 mg afhængig af kropsvægt (38 kg til <62 kg eller ≥ 62 kg) hver anden dag i to uger sammenlignet med placebo.

Studiet af Slatkin et al., 2009 (18) inkluderede 154 patienter fra hospice og andre palliative enheder. Størstedelen af patienterne (81 %) havde fremskreden cancer. Patienterne blev randomiseret til tre grupper: Gruppe 1: subkutan methylnaltrexon 0.15 mg/kg, gruppe 2: subkutan methylnaltrexon 0.3 mg/kg og gruppe 3: placebo. Patienterne fik én enkelt dosis.

Studiet af Thomas et al., 2008 (19) inkluderede 133 patienter, som primært havde fremskreden cancer. Interventionen var subkutan methylnaltrexon, 0.15 mg/kg hver anden dag i to uger. Dog blev dosis øget til 0.30 mg/kg, hvis der var <3 afføringer/uge efter 8 dage uden brug af anden laksantia.

Vi har i arbejdsgruppen udført meta-analyser, hvor resultaterne fra de ovenstående tre placebo-kontrollerede studier, som blev præsenteret i Siemens et al., er anvendt. Se resultater nedenfor. Se også bilag 8.

Et RCT-studie af Portenoy et al., 2008 (20) undersøgte effekten af hhv. 1, 5, 12.5 og 20 mg subkutan methylnaltrexon hver anden dag i én uge blandt patienter med fremskreden sygdom, heraf 85 % med cancer. Studiet var baseret på 33 patienter fordelt på 4 dosisgrupper, og viste inkonsistente resultater. Som følge af den lille studiepopulation var der lav statistisk styrke, og derudover et højt drop-out (29 % - 50 %). Der blev ikke udledt konklusioner fra dette studie.

Siemens et al., 2016 (14) vurderede risikoen for bias i de inkluderede studier som acceptabel. Dog skal det bemærkes, at alle studierne er sponsoreret af farmaceutiske firmaer.

I et systematisk Cochrane review af Candy et al**.** fra 2011 (15) undersøgte man effekten af subkutan methylnaltrexon og andre laksantia til behandling af obstipation hos palliative patienter. Reviewet inkluderer de samme tre studier, som indgår i reviewet af Simens et al, som var publiceret før 2011. Resultater for øvrige laksantia er refereret ovenfor i det nyest opdaterede Cochrane review fra 2015 (13). Der er i reviewet udført en række meta-analyser, som er refereret nedenfor i det omfang, de ikke er inkluderet i reviewet af Siemens et al., 2016.

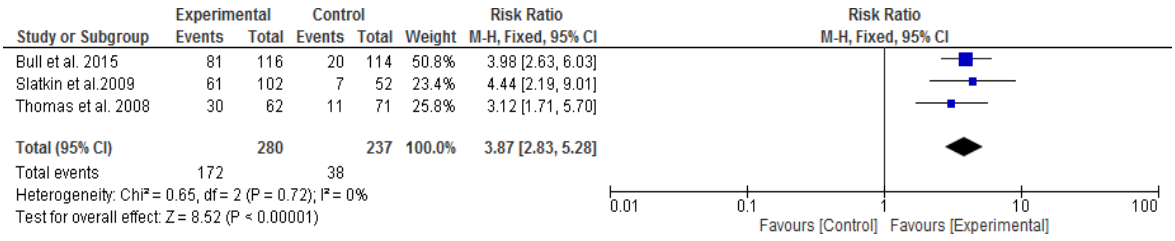
Det konkluderes i Cochrane reviewet, at der fra studier af moderat kvalitet er evidens for, at subkutan methylnaltrexon er mere effektiv end placebo hos palliative patienter med opioid-induceret obstipation, hvor konventionelle laksantia har fejlet (15) [Ia].

Denne konklusion er i overensstemmelse med konklusionerne i reviewet af Siemens et al, 2016 (14).

Effekt af subkutan methylnaltrexon
På baggrund af estimater rapporteret i det systematiske review af Siemens et al., 2016 og Candy et al., 2011 (14, 15) udarbejdede arbejdsgruppen meta- analyser, der kombinerede resultaterne fra de tre primærstudier (17-19), der var baseret på palliative cancerpatienter. Nedenfor er refereret resultaterne fra effektmål og bivirkninger. Se også bilag 8.

Det primære effektmål i de tre studier var afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n. indenfor 4 timer efter den første dosis.

Figur 1: Effekt af subkutan methylnaltrexon versus placebo på afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n. inden for 4 timer efter den første dosis.



Meta-analysen viste en signifikant højere sandsynlighed (risk ratio, RR) for indenfor 4 timer efter den første dosis af subkutan methylnaltrexon, at have afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n., sammenlignet med patienter, der fik placebo (RR 3,87 [95 % CI: 2,83; 5,28]). Resultaterne var konsistente på tværs af de tre studier (I^2=0 %). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

De tre studier har også undersøgt effekten 24 timer efter første dosis, og i alle tre studier var der signifikant højere forekomst af afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n. i subkutan methylnaltrexon- versus placebogruppen. I studiet af Thomas et al., 2008 (19) undersøgte man endvidere effekten 24 timer efter hver af de syv doser administreret hver anden dag. Der sås en signifikant forskel mellem grupperne ved dag 1,3,5 og 7, mens doser givet ved dag 9, 11 og 13 ikke var statistisk signifikante. Disse resultater indikerer, at der er effekt på afføring i op til 24 timer efter administration af en enkelt dosis subkutan methylnaltrexon i forhold til placebo (17-19).

Bivirkninger ved subkutan methylnaltrexon
Meta-analyser med inklusion af studierne af Bull 2015, Slatkin 2009 og Thomas 2008 (17-19) viste, at der var en signifikant større risiko for abdominalsmerter og flatulens hos methylnaltrexon- versus placebogruppen. Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til kvalme, opkast, diarre og smerteforværring (meta-analyse på smerteforværring var baseret på studierne af Slatkin 2009 (18) og Thomas 2008 (19), og meta-analyse på diarre var baseret på studierne af Thomas 2008 (19) og Bull 2015 (17)) (se bilag 8).
Meta-analysen af andelen af patienter med bivirkninger viste en signifikant forøget risiko for bivirkninger hos methylnaltrexon-gruppen versus placebogruppen, men estimatet var dog behæftet med usikkerhed, idet ændringer i model-antagelsen medførte en statistisk insignifikant sammenhæng.

Meta-analyser er vist i bilag 8.

Alvorlige bivirkninger og kontraindikationer for brug af subkutan methylnaltrexon
I de fire relevante studier, der indgik i reviewet af Siemens et al., 2016 (14), blev der rapporteret tre alvorlige bivirkninger relateret til subkutan methylnaltrexon. Disse blev rapporteret i studiet af Slatkin 2009 (18), hvor der hos én patient blev rapporteret alvorlig diarré, dehydrering og cardiovaskulært kollaps. Hos en anden patient blev der rapporteret rødme (flushing) og hos en tredje patient delirium. I studierne af Bull 2015 (17) og Thomas 2008 (19) fandt man ingen alvorlige bivirkninger relateret til behandlingen med subkutan methylnaltrexon. Der blev ikke rapporteret tilfælde af gastrointestinal perforation i de inkluderede studier i Siemens 2016 (14).

I USA fik 6900 patienter i 2011 behandling med subkutan methylnaltrexon. Heraf blev syv patienter indberettet med tarmperforation, der var opstået indenfor to dage efter administrationen. Størstedelen af disse patienter havde en underliggende tarmsygdom. Da der således er risiko for tarmperforation, må det regnes som en relativ kontraindikation at bruge subkutan methylnaltrexon hos patienter med risiko for gastrointestinal perforation, mekanisk ileus ved tumor infiltration, inflammation af tarmvæggen, behandling med steroider, NSAID-præparater eller Bevacizumab (21).

Øvrige kontraindikationer er toksisk megacolon, akut abdomen og betydelig nedsat leverfunktion (22).

Oxycodon/naloxon
I et systematisk litteratur review af Bader et al. fra 2012 (16) omhandlende farmakologisk behandling af obstipation hos palliative patienter, blev der inkluderet 10 studier med i alt 1136 patienter. Det eneste studie med relevans for denne retningslinje, som ikke er inkluderet i de øvrige review- artikler (13-15), er et RCT omhandlende brugen af naloxon i kombination med oxycodon. Dette RCT er publiceret i 2011 af Ahmedzai et al. (23). Her blev 184 kræftpatienter med moderate til svære cancersmerter randomiseret til enten at modtage oxycodon/naloxon eller oxycodon/placebo i fire uger.
Endpoint var forskel i Bowel Function Index (BFI), hvor en ændring på ≥12 angives at være klinisk meningsfuld. Forskellen mellem de 2 grupper var til fordel for oxycodon/naloxon med en ændring af BFI på –11,14 (95 % CI: - 19.03; -3.24). Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til smertekontrol, hvilket indikerer ligeværdig analgetisk effekt. Studiet er firmasponsoreret, og der er således mulighed for potentiel interessekonflikt (16).

Bivirkninger oxycodon/naloxon
Forekomsten af bivirkninger var sammenlignelig mellem grupperne. Kvalme var dog lidt mindre hyppigt forekommende i oxycodon/naloxon gruppen. Der var 8 patienter i oxycodon/naloxon versus 4 patienter i oxycodon/placebo gruppen, der oplevede alvorlige bivirkninger, som blev vurderet til at være relateret til behandlingen. Det fremgår ikke af artiklen, hvilke bivirkninger, der var tale om. Dog blev dødsfald ikke vurderet til at være relateret til behandlingen i flg. Ahmedzei et al., 2011(23).

Naloxon og naloxegol
Der blev ikke identificeret nogen RCT-studier, der har undersøgt effekten af naloxegol til behandling af opioid induceret obstipation blandt palliative kræftpatienter. Der foreligger studier af naloxegols effekt på opioid induceret obstipation, men kun på non-maligne patienter (24).

Der er i Bader et al., 2012 (16) identificeret et studie, der har undersøgt oral opløsning af naloxon overfor placebo blandt 17 patienter. Som følge af meget lille studiepopulation og mangelfuld effektmåling kan der ikke udledes konklusioner om effekt fra dette studie, og som følge heraf er dette studie ekskluderet i Cochrane reviewet af Candy et al., 2011 (15).

Sammenfatning

I sammenfatningen omhandlende konventionelle laksantia og opioid antagonister er der ikke fundet studier, der har undersøgt effekten af konventionelle laksantia overfor placebo hos cancerpatienter i palliativ fase. Studier, der sammenligner effekten af forskellige laksantia og kombinationer af laksantia hos palliative cancerpatienter, finder ingen signifikant forskel i effekt mellem præparaterne. Der er således ikke fundet evidens for at anbefale et laksantia fremfor et andet [Ia].

Hos palliative kræftpatienter med opioid-induceret obstipation, hvor konventionelle laksantia har fejlet, er der evidens for, at subkutan methylnaltrexon sammenlignet med placebo er mere effektivt [Ia].

Resultatet fra et enkelt RCT studie viser en signifikant effekt af kombinationspræparatet oxycodon/naloxon på lindring af opioid induceret obstipation. Dog er studiet behæftet med metodiske svagheder inklusiv mangelfuld rapportering af for eksempel alvorlige bivirkninger, og da studiet er firmasponsoreret kan der være øget risiko for bias. Der er tale om svag evidens for at anbefale anvendelse af oxycodon/naloxon til lindring af opioid induceret opstipation [Ib].

Der er ikke identificeret studier, der har undersøgt effekten af én opioid antagonist versus en anden opioid antagonist eller et konventionelt laksantia.

Der blev ikke identificeret RCT-studier af tilstrækkelig høj metodisk kvalitet blandt palliative kræftpatienter, der har undersøgt effekten af naloxegol eller naloxon til behandling af opioid induceret obstipation.

4. Referencer

1. sundhed.dk. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehåndbogen 2015 [Available from: www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehåndbogen.
2. Hansen M, B. Adsersen, M. Grønvold, M. Årsrapport for 2015. Den danske Palliative Database. 2016;København: DMCG-PAL 2016.
3. Erichsen E, Milberg A, Jaarsma T, Friedrichsen MJ. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition, and Patient-Perceived Symptom Distress. J Palliat Med. 2015;18(7):585-92.
4. Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C. Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. Palliat Med. 2003;17(4):310-4.
5. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats sst.dk2011 [Available from: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2011/Publ2011/SYB/Palliation/Anbefalinger-for-den-palliative-indsats-2011.ashx.
6. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. Palliat Med. 2008;22(7):796-807.
7. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, et al. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. J Pain Symptom Manage. 2010;40(5):761-73.
8. Kyle G. Constipation and palliative care - where are we now? Int J Palliat Nurs. 2007;13(1):6-16.
9. McMillan SC. Presence and severity of constipation in hospice patients with advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care. 2002;19(6):426-30.
10. Tellervo J. Det snavsede dilemma. Sygeplejersken. 2003.
11. Johnsen G. Den optimale defækationsstilling giver succes. Tidsskriftet Sygeplejersken. 2007.
12. Sykes N, P. Hanks. Cherny. Constipation and diarrhea. Oxford Textbook of Palliative Medicine 2010;(4th edition).
13. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev. 2015(5):CD003448.
14. Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:401-12.
15. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2011(1):CD003448.
16. Bader S, Weber M, Becker G. [Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? : a systematic literature review]. Schmerz. 2012;26(5):568-86.
17. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. J Palliat Med. 2015;18(7):593-600.
18. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. J Support Oncol. 2009;7(1):39-46.
19. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med. 2008;358(22):2332-43.

20. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. J Pain Symptom Manage. 2008;35(5):458-68.
21. Bader S, Jaroslawski K, Blum HE, Becker G. Opioid-induced constipation in advanced illness: safety and efficacy of methylnaltrexone bromide. Clin Med Insights Oncol. 2011;5:201-11.
22. Promedicin [Available from: promedicin.dk
23. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliat Med. 2012;26(1):50-60.
24. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. 2014;370(25):2387-96.
25. Sundhedsstyrelsen. Implementering af Nationale kliniske retningslinjer. Håndbog med hjælpeværktøjer [Available from: https://www.sst.dk/da/nkr/~/media/6784D55D6037426094CF2616C592047D.ashx.

5. Metode

Fokuserede spørgsmål

1. Hvilken evidens er der for, at konventionelle laksantia er mere effektive til behandling af obstipation hos voksne kræftpatienter i palliativ fase end behandling med placebo eller andet konventionelt laksantia?

2. Hvilken evidens er der for, at en opioid antagonist (methylnaltrexon, naloxon og oxycodon/naloxon) er mere effektiv til behandling af opioid induceret obstipation hos voksne kræftpatienter i palliativ fase end behandling med placebo, konventionelt laksantia eller anden opioid antagonist?

Litteratursøgning

Søgeord og MESH-termer

Søgeord er afgrænset og udvalgt i forhold til de fokuserede spørgsmål. Ordene er valgt med udgangspunkt i MESH-termer fra PubMed databasen. Når der ikke fandtes MESH-termer blev der anvendt fritekst søgeord (se søgeord nedenfor).

Søgning i øvrige baser er sket med størst mulig overensstemmelse med MESH-termerne og søgeord i PubMed. Detaljeret beskrivelse af litteratursøgning fremgår af Bilag 6.

Der blev søgt på en kombination af følgende søgeord:

- Alvimopan, naltrexone, mu-opioid antagonist, mu antagonist, mu antagonist, Narcotic Antagonists, opioid antagonist, opioid receptor antagonist, opioid receptor antagonist, mu-receptor antagonist, μ-receptor antagonist, mu-receptor antagonist, naloxegol, methylnaltrexone, naloxone.
- Constipation, opioid induced constipation, bowel dysfunction, colonic transit, Fecal Impaction, stool impaction.
- Palliative Care, palliative, palliation, Hospice Care, Terminal Care, Terminally Ill, advanced cancer, Neoplasms, cancer, hospice, end stage, late stage, final stage, last stage, advanced stage, end phase, late phase, final phase, last phase, advanced phase, end-of-life, Hospice and Palliative Care Nursing, Palliative Medicine.

Anvendte søgedatabaser

Der er foretaget systematisk søgning i følgende databaser:

- PubMed
- EMBASE
- PsycInfo
- COCHRANE
- CINAHL

Tidspunkt for søgningerne
Den systematiske litteratursøgning er foretaget i juli 2011, i april-juni 2014, og senest i maj-juni 2016. Ved seneste søgning maj-juni 2016 blev der tilføjet ekstra søgeord med henblik på at sikre, at al relevant litteratur blev identificeret (bilag 6).

Afgrænsninger (limits)
Den senest opdaterede litteratursøgning foretaget i maj-juni 2016 blev til det første fokuserede spørgsmål afgrænset til studier publiceret i perioden 2014 til maj-juni 2016. Denne afgrænsning blev valgt, da der blev identificeret et systematisk Cochrane review af Candy et al., publiceret maj 2015 (13), der med omfattende systematiske litteratursøgninger afdækker evidensen til besvarelse af det første fokuserede spørgsmål. Søgninger til det andet fokuserede spørgsmål blev afgrænset til studier publiceret i perioden 01.01.2012 til maj-juni 2016, idet et systematisk review af Bader et al. publiceret i 2012 (16) afdækker evidensen til det andet fokuserede spørgsmål frem dette tidspunkt. Der blev ikke afgrænset i forhold til alder, sprog, studiedesign eller andet for at finde så meget relevant litteratur som muligt, med undtagelse af søgningen til første fokuserede spørgsmål i EMBASE, hvor der blev afgrænset på sprog (dansk, engelsk, tysk, svensk og norsk) samt publikationstypen 'artikel eller review' med henblik på at begrænse antallet af hits (bilag 6).

Udvælgelse af litteratur
Inklusionskriterier:

- Metaanalyser, systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske kontrollerede undersøgelser (RCT-studier).
- Studier, der ser på effekten af laksantiabehandling på obstipation hos kræftpatienter ≥18 år i palliativ fase.
- Studier, der ser på effekten af behandling med opioid antagonister på opioid induceret obstipation hos kræftpatienter ≥ 18 år i palliativ fase.
- Studier på engelsk, dansk, svensk, norsk eller tysk

Litteratursøgningen i databaserne gav 2484 (2016-søgning) + 1193 (2014- søgning) = 3677 hits i alt (inklusiv gengangere). Søgelister fra databaserne blev gennemgået og der blev udvalgt 79 (2016-søgning)+38 (2014-søgning)=117 potentielt relevante titler og/eller abstracts (inklusiv gengangere), som eksklusiv gengangere udgjorde 69 studier. Af disse studier blev fire systematisk reviews endeligt inkluderet i retningslinjen (13-16) (se flowchart i bilag 7).

Udvælgelsen af studier blev foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål samt in- og eksklusionskriterier. 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.

Studietyper
I søgestrategien er der søgt litteratur med den højeste grad af videnskabelig evidens. Der er derfor inkluderet metaanalyser, systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske kontrollerede undersøgelser.

Litteraturgennemgang

Den udvalgte litteratur i fuldtekst er vurderet med hensyn til evidensstyrke og -niveau af 2 gruppemedlemmer ved hjælp af checklister fra Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR). Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil der var diskuteret frem til konsensus.

Metaanalyser

Arbejdsgruppen har udført en række meta-analyser af effekt og bivirkninger ved methylnaltrexon til behandling af opioid induceret obstipationen. Til disse meta-analyser har vi anvendt estimaterne præsenteret i et review af Siemens et al., 2016 (14), som har udført en række meta-analyser, der imidlertid også inkluderer studier fra andre patientgrupper end palliative kræftpatienter, hvorfor disse ikke kan anvendes direkte i retningslinjen. Endvidere er der anvendt estimater præsenteret i et Cochrane review af Candy et al., fra 2011(15) i det omfang, dette review har supplerende information, som ikke er indeholdt i reviewet af Siemens et al., 2016 (14).

I meta-analyserne har vi beregnet risiko-ratioer (RR) med 95% konfindensintervaller (CI) ved brug af Mantel-Haenszel metoden og brug af fixed-effect modellen. Som sensitivitetsanalyser blev der beregnet odds- ratioer (OR) og anvendt random-effects modellen med henblik på at tjekke robustheden ved valg af beregningsmetode.

Formulering af anbefalinger

Formulering af anbefalinger er sket ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer.

Interessentinvolvering

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

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

Høring og godkendelse

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.

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.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne retningslinje udløser en betydelig merudgift.

Overvejelser i forbindelse med implementering

Der skal afsættes tid og ressourcer til implementering af retningslinjens anbefalinger i klinisk praksis, herunder lokal tilpasning og instruktion til relevante fagpersoner. Se evt. Sundhedsstyrelsen håndbog til implementering af nationale kliniske retningslinjer, der indeholder en række gode råd, metoder og værktøjer til implementeringsarbejdet (25).

Forfattere

Den kliniske retningslinje er udarbejdet under Dansk MultidisciplinærCancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisering af det palliative område under DMCG.dk, der finansieres af Danske Regioner) www.dmcgpal.dk

- Birte Hedal, overlæge, Hospice Sjælland.
- Berit Johnsen, sygeplejerske, Palliativt afsnit 4111, Rigshospitalet
- Lene Jarlbæk, forsker, ph.d, overlæge, Videncenter for Rehabilitering og Palliation (REHPA), Region Syddanmark og Syddansk Universitet (udtrådt af gruppen september 2014).
- Ole Bo Hansen, overlæge, Tværfagligt Smertecenter, Holbæk Sygehus (udtrådt af gruppen september 2014).

Kontaktperson

- Birte Hedal, overlæge, Hospice Sjælland. mail: bshe@hosj.dk, tlf: 46762929

Konsulenter

- Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har vejledt metodemæssigt, bidraget med sammenskrivning af retningslinjen samt foretaget seneste systematiske litteratursøgninger.
- Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG- PAL. Har vejledt metodemæssigt.

6. Monitorering

Indikator 1: Den andel af voksne palliative kræftpatienter med obstipation, hvor det vurderes, at laksantia er indiceret, som får behandling med konventionelle laksantia, i forhold til det totale antal voksne palliative kræftpatienter med obstipation.

Standard 1: At 90 % af voksne palliative kræftpatienter med obstipation, hvor det vurderes, at laksantia er indiceret, får behandling med konventionelle laksantia.

Indikator 2: Den andel af voksne palliative kræftpatienter med opioid induceret obstipation, som ikke har responderet på konventionelle laksantia, og som får behandling med subkutan methylnaltrexon, i forhold til det totale antal voksne palliative kræftpatienter med opioidinduceret obstipation.

Standard 2: At 80 % af voksne palliative kræftpatienter med opioidinduceret obstipation, der ikke responderer på konventionelle laksantia får behandling med subkutan methylnaltrexon, såfremt der ikke er kontraindikationer herfor.

Monitorering: Gennemføres ved journalaudit.

7. Bilag

Bilag 1: Laksantia

Laksantia grupperet efter virkemåde	Indholdsstof	Præparater
Kontakt-laksantia	Bisacodyl	Dulcolax® Perilax® Toilax®
	Natriumpicosulfat	Actilax Laxoberal®
	Komb.	Citrafleet Picoprep
Osmotisk virkende laksantia	Lactulose	Lactulose "MIP" Lactulose "Orifarm" Medilax®
	Magnesiumoxid	Magnesia "DAK" Magnesia "medic"
	Komb.	Lacrofarm® Movicol® Moviprep® Moxalole® Phosphoral
Laksantia med lokal virkning i rectum	Glycerol	Glycerol "OBA"
	Komb.	Cleenema Klar-til-brug Fosfat "SAD" Glyoktyl® Klyx® Microlax®
Opioidantagonister	Methylnaltrexon Naloxegol	Relistor® Moventig
Serotoninagonister	Prucaloprid	Resolor®

Virkning af laksantia

Kontakt-laksantia stimulerer tarmens peristaltik ved dels at hæmme absorptionen af salt og vand, dels at øge sekretionen af salt og vand.

Hovedvirkningen af osmotisk virkende laksantia er at øge tarmindholdets volumen, hvorved peristaltikken

stimuleres. Dette medfører, at salt- og vandsekretionen i colon øges, hvorved fæces bliver løsere. Elektrolytopløsninger, der er tilsat ikke-absorberbare makrogoler, virker ved deres osmotiske effekt lakserende. Elektrolytopløsningerne er sammensat således, at der ikke tabes salte eller vand fra kroppen. Præparaterne anvendes ved kronisk obstipation og i forbindelse med udrensning før endoskopisk undersøgelse afcolon.

Laksantia med lokal virkning i rectum virker dels blødgørende på fæces, dels ved at fremkalde defækationsrefleks.

Opioidantagonisten methylnaltrexon, der er en såkaldt perifert virkende selektiv μ- receptor-opioidantagonist, reducerer opioiders obstiperende virkning uden at hæmme den opioid-medierede analgetiske effekt. Methylnaltrexon bør kun anvendes til patienter med fremskreden sygdom.

Serotoninagonisten prucaloprid, der er en selektiv serotonin (5-HT4)-receptoragonist, stimulerer den gastro-intestinale motilitet og inducerer migrerende kontraktioner i tarmen.

Overdreven og langvarig brug af kraftigt virkende laksantia indebærer risiko for dehydrering og hypokaliæmi.

Tilskud

Enkelttilskud til laksantia vil normalt kunne imødekommes til:

- patienter i opioidbehandling eller anden stærkt obstiperende medicinsk behandling
- svært immobile patienter med obstipation, fx kørestolsbundne patienter eller patienter med følger efter apoplexia cerebri
- patienter med obstipation som følge af kirurgisk indgreb i mave/tarmkanalen eller følger efter strålebehandling.

(Pro.medicin.dk)

Bilag 2: ROME III kriterier

	ROME III kriterier for obstipation
1	> 25 % af afføringerne har været besværede
2	> 25 % af afføringerne har været med klumpet eller hård afføring
3	> 25 % af afføringerne har givet en følelse af utilstrækkelig tømning
4	> 25 % af afføringerne har været med en følelse af anorektal blokering
5	> 25 % af afføringerne har der været behov for manueludtømning
og	< 3 afføringer per uge
	Patienten må ikke opfylde kriterierne for Irritabel Tyktarm, som defineres ved abdominale smerter og ubehag/oppustethed mindst 3 gange per måned i de sidste 3 måneder og mindst 2 af følgende: 1) Lettelse af smerter og ubehag/oppustethed i forbindelse med defækationen 2) Anfald af ændret afføringshyppighed 3) Anfald af ændret udseende af afføringen

Reference:

Drossman D A, Carazziari E, Delvaux M, Spiller R C, Talley N J, Thompson W G, Whitehead W E. The ROME III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorderes (FGID). 2006. www.RomeCriteria.org.

Bilag 3: Inddeling og årsager til obstipation

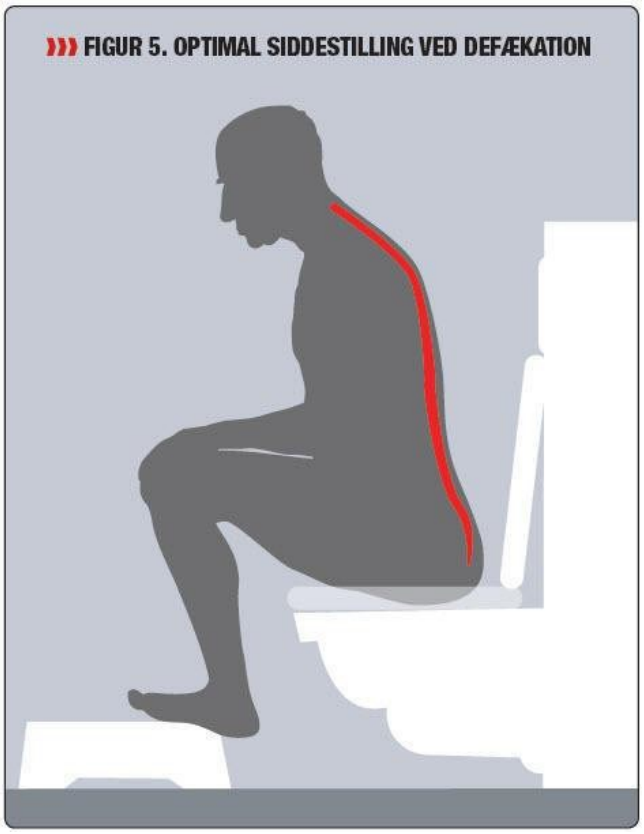
Primær obstipation:	
Livsstil og almen svækkelse:	Nedsat fiber og væskeindtag, nedsat mobilisation, svaghed, fatigue og sengeleje Ukendte omgivelser, mangel på privatliv, medførende Undertrykket defækationsrefleks
Almindeligst hos ældre:	Nedsat mental eller fysisk evne til at nå på toilettet
Sekundær obstipation:	
Endokrine sygdomme	Hypothyroidsme, Diabetes Mellitus, Hyperparathyroidsme, Morbus Addison
Metabiliske sygdomme	Hypercalcæmi
Neurologiske sygdomme	Tværsnits syndrom, Cauda equina symdrom, Infarkt
Psykiatriske sygdomme	Demens, depression, anorexia
Tarmsygdomme	Colorektal cancer, colotis ulcerose, hæmorider
Tertiær (latrogen) obstipation:	
	Opioider Cytotoxiner (Vinca alkaloider) Diuretika NSAID´s Anticholinergika Antacider Amiodarone Anti diarre midler Antiparkinson midler Ca++ blokkere Calcium tilskud Clonidine Jern tilskud Lithium

Reference:

Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003448.

Bilag 4: Den optimale defækationsstilling





Reference:

Johnsen G. Den optimale defækationsstilling giver succes. Sygeplejersken 2007; 9: 40- 44.

Bilag 5: Patofysiologi.

Mave-tarm funktionen består primært af følgende 4 komponenter:

- Sekretion (spyt, mavesaft, bugspytkirtelsaft og galde) = 7 liter
- Absorption (75 % vand reabsorberes i tyndtarm og ca. 150 ml transporteres videre til tyktarm)
- Transport (peristaltik og tonusændringer)
- Lagring (normal transit tid i tyndtarmen er 1-2 timer og i tyktarmen 2-3 dage)

Mave-tarmfunktionen reguleres desuden af følgende reflekser:

- Den gastro-coliske refleks.

Når ventriklen fyldes sendes impulser via parasympaticus, således at colonmotiliteten øges og analspinkteren afslappes.

- Den entero-gastriske refleks.

Når colon er fyldt sendes impulser via sympaticus til ventrikel og hjerne. Ventrikeltømningen nedsættes. Dette kan give madlede og kvalme, når påvirkningen bliver udtalt.

<u>Patofysiologi - ved opioidbehandling:</u>

Ved opioidbehandling påvirkes mave- tarmfunktionen fra mundniveau (nedsat spytsekretion) og til analspinkter (øget tonus).

Opioider virker ved påvirkning af opioidreceptorer (μ og ð), som findes i stort antal i de enteriske neuroner langs hele mave-tarm kanalen.

Opioidernes effekt på tarmen er:

1) Øget tonus i ileocaecal og analsphinter
2) Reduceret peristaltik i tyndtarm og tyktarm
3) Øget elektrolyt og vandabsorbtion i tyndtarm og tyktarm gennem induceret diarre
4) Genoprettelse af tyktarmens kapacitet efter intraceacal fedtindhældning
5) Svækket defækations refleks pga nedsat følsomhed for udspiling og øget intern anal sphinter tonus.

Receptorpåvirkningen foregår på flere niveauer:

- Gennem central kommunikation mellem det sympatiske og det parasympatiske nervesystem, hvorved tarmmotilitet og sekretion nedsættes.
- Lokalt i tarmen, hvor der sker en tilsvarende nedsættelse af peristaltik og sekretion.

Reference:

Sykes NP. Constipation and diarrhea: Hanks, Cherny et al., ed. Oxford Textbook of Palliative Medicine (4th edition);2010:833-43.

Bilag 6: Detaljeret søgestrategi

Detaljeret søgestrategi for søgninger foretaget maj-juni 2016

Dato	DATABASE	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hits	Abstracts
10.05.2016	PubMed	((((((((((((((((((((((((("palliative care") OR palliative) OR palliation) OR "Hospice Care"[Mesh]) OR "Terminal Care"[Mesh]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "advanced cancer") OR "Neoplasms"[Mesh]) OR Neoplasms) OR Neoplasm) OR cancer) OR hospice) OR "end stage") OR "late stage") OR "final stage") OR "last stage") OR "advanced stage") OR "end phase") OR "late phase") OR "final phase") OR "last phase") OR "advanced phase") OR "end-of-life")) OR ("Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice and Palliative Care Nursing"[Mesh] OR "Palliative Medicine"[Mesh]))) AND (((((("Constipation"[Mesh]) OR constipation) OR "opioid induced constipation") OR "bowel dysfunction") OR "colonic transit") OR "Fecal Impaction"[Mesh]) OR "stool impaction"))	Publication date: 01.09.2014 – 10.05.2016	470	28
06.06.2016	Pubmed	((((((((((("Constipation"[Mesh]) OR constipation) OR "opioid induced constipation") OR "bowel dysfunction") OR "colonic transit") OR "Fecal	Publiceret fra 01.01.2012 til	83	27

		Impaction"[Mesh]) OR "stool impaction"))))) AND ((((((((((((((((((((((((("palliative care") OR palliative) OR palliation) OR "Hospice Care"[Mesh]) OR "Terminal Care"[Mesh]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "advanced cancer") OR "Neoplasms"[Mesh]) OR Neoplasms) OR Neoplasm) OR cancer) OR hospice) OR "end stage") OR "late stage") OR "final stage") OR "last stage") OR "advanced stage") OR "end phase") OR "late phase") OR "final phase") OR "last phase") OR "advanced phase") OR "end- of-life")) OR ("Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice and Palliative Care Nursing"[Mesh] OR "Palliative Medicine"[Mesh])))))) AND ((((((((((((((((((("alvimopan" [Supplementary Concept]) OR naltrexone) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR mu-opioid antagonist) OR mu antagonist) OR "mu antagonist") OR "Narcotic Antagonists"[Mesh]) OR "opioid antagonist") OR opioid receptor antagonist) OR "opioid receptor antagonist") OR mu-receptor antagonist) OR "μ-receptor antagonist") OR "mu-receptor antagonist") OR naloxegol) OR "naloxegol" [Supplementary	06.06.2016		

		Concept]) OR methylnaltrexone) OR "methylnaltrexone" [Supplementary Concept]) OR naloxone) OR "Naloxone"[Mesh]) OR alvimopan)			
11.05.2016	Cinahl	(MH “palliative care") OR “palliative care” OR (MH "Hospice and Palliative Care Nursing") OR (MH "Terminal Care") OR (MH "Hospice Care") OR palliati* OR (MH "Terminally Ill Patients") OR "advanced cancer") OR (MH "Neoplasms") OR cancer OR Neoplasm* OR (MH Hospices) OR “hospice” OR "end stage" OR "late stage" OR "final stage" OR "last stage" OR "advanced stage" OR "end phase" OR "late phase" OR "final phase" OR "last phase" OR "advanced phase" OR "end-of-life")) AND (MH "Constipation") OR “constipation” OR "opioid induced constipation" OR "bowel dysfunction" OR "colonic transit" OR "fecal impaction") OR (MH Feces, Impacted) OR "stool impaction"	Publiceret 01.01.2014 til 11.05.2016	119	9
07.06.2016	Cinahl	(MH "Naloxone") OR "naloxone" OR "methylnaltrexone" OR "naloxegol" OR (MH "Naltrexone") OR "naltrexone" OR "mu-receptor antagonist" OR "opioid receptor antagonist" OR (MH "Narcotic Antagonists") OR "opioid antagonist" OR "mu	Publiceret fra 01.01.2012 til 07.06.2016	26	0

		antagonist" OR "mu-opioid antagonist" OR "alvimopan" AND (MH “palliative care") OR “palliative care” OR (MH "Hospice and Palliative Care Nursing") OR (MH "Terminal Care") OR (MH "Hospice Care") OR palliati* OR (MH "Terminally Ill Patients") OR "advanced cancer") OR (MH "Neoplasms") OR cancer OR Neoplasm* OR (MH Hospices) OR “hospice” OR "end stage" OR "late stage" OR "final stage" OR "last stage" OR "advanced stage" OR "end phase" OR "late phase" OR "final phase" OR "last phase" OR "advanced phase" OR "end-of-life")) AND (MH "Constipation") OR “constipation” OR "opioid induced constipation" OR "bowel dysfunction" OR "colonic transit" OR "fecal impaction") OR (MH Feces, Impacted) OR "stool impaction"			
13.05.2016	Cochrane Library	MeSH descriptor: [Palliative Care] OR palliati* OR MeSH descriptor: [Terminal Care] OR MeSH descriptor: [Terminally Ill] OR advanced cancer OR MeSH descriptor: [Neoplasms] OR neoplasm* OR cancer OR hospice OR "end stage" OR "late stage" OR "final stage" OR "last stage" OR "advanced stage" OR "end phase" OR "late phase" OR "final phase" OR "last phase" OR	Publiceret fra 01.01.2014 til 13.05.2016	623	10

		"advanced phase" OR "end-of-life" OR "palliative care" OR MeSH descriptor: [Hospice and Palliative Care Nursing] OR MeSH descriptor: [Palliative Medicine] OR MeSH descriptor: [Hospice Care] AND MeSH descriptor: [Constipation] OR constipation OR "opioid induced constipation" OR "bowel dysfunction" OR "colonic transit" OR MeSH descriptor: [Fecal Impaction] OR "stool impaction"			
07.06.2016	Cochrane Library	MeSH descriptor: [Naloxone] OR naloxone OR methylnaltrexone OR naloxegol OR MeSH descriptor: [Naltrexone] OR naltrexone OR mu-receptor antagonist OR opioid receptor antagonist OR opioid antagonist OR mu antagonist OR mu-opioid antagonist OR MeSH descriptor: [Narcotic Antagonists] OR alvimopan AND MeSH descriptor: [Palliative Care] OR palliati* OR MeSH descriptor: [Terminal Care] OR MeSH descriptor: [Terminally Ill] OR advanced cancer OR MeSH descriptor: [Neoplasms] OR neoplasm* OR cancer OR hospice OR "end stage" OR "late stage" OR "final stage" OR "last stage" OR "advanced stage" OR "end phase" OR "late phase" OR "final phase" OR "last phase" OR	01.01.2012 - 07.06.2016	56	0

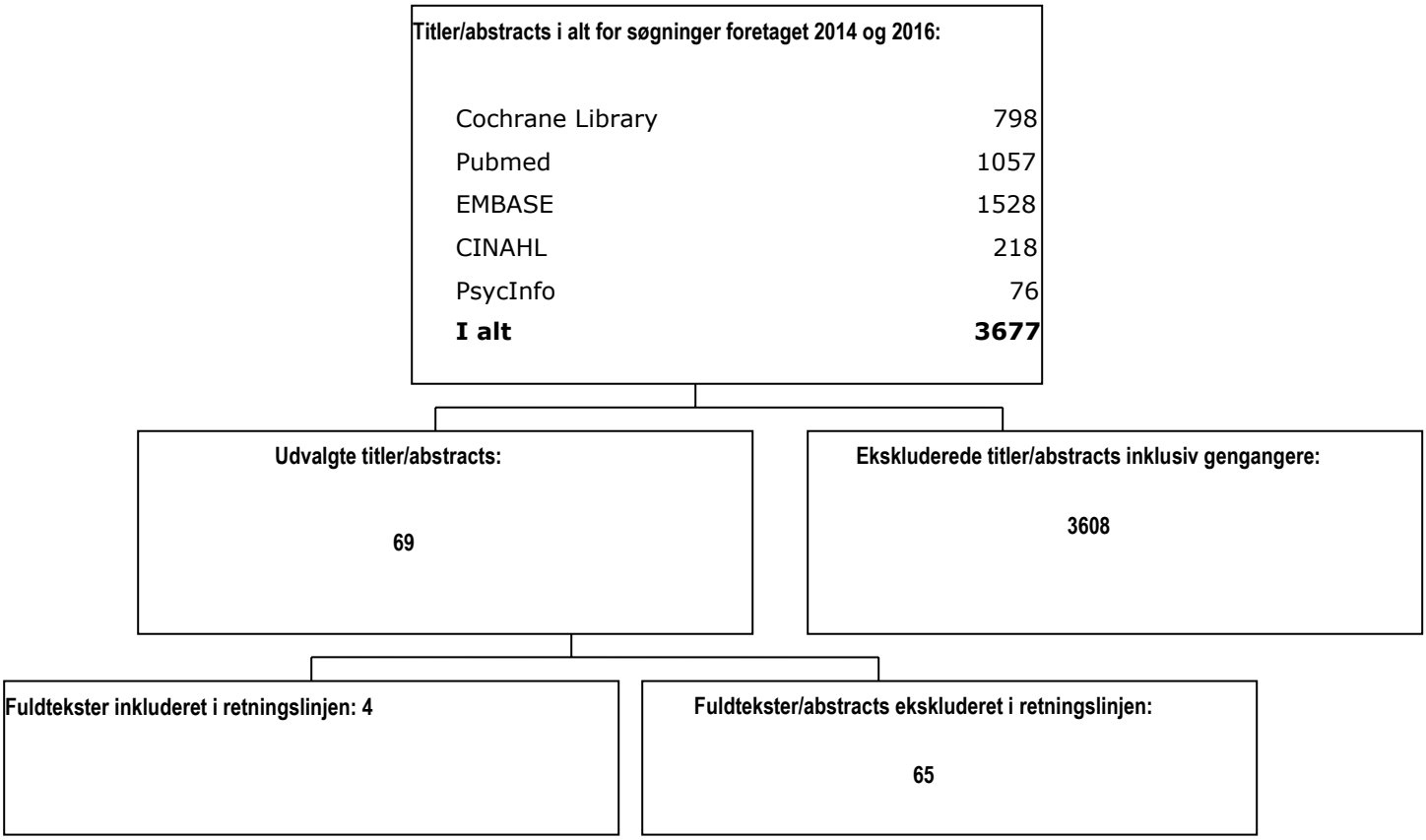
		"advanced phase" OR "end-of-life" OR "palliative care" OR MeSH descriptor: [Hospice and Palliative Care Nursing] OR MeSH descriptor: [Palliative Medicine] OR MeSH descriptor: [Hospice Care] AND MeSH descriptor: [Constipation] OR constipation OR "opioid induced constipation" OR "bowel dysfunction" OR "colonic transit" OR MeSH descriptor: [Fecal Impaction] OR "stool impaction"			
14.05.2016	Psycinfo	palliative care.mp OR Palliative Care/ OR palliati* OR Hospice/ OR hospice care.mp OR Terminally Ill Patients/ OR terminal care.mp OR "advanced cancer".mp OR Neoplasms/ OR neoplasm*.mp OR cancer.mp OR hospice.mp OR "end stage".mp OR "late stage".mp OR "final stage".mp OR "last stage".mp OR "advanced stage".mp OR "end phase".mp OR "late phase".mp OR "final phase".mp OR "last phase".mp OR "advanced phase".mp OR "end-of-life".mp OR "Hospice and Palliative Care Nursing".mp AND CONSTIPATION/ OR constipation.mp OR "opioid induced constipation".mp OR "bowel dysfunction".mp OR "colonic transit".mp OR "fecal impaction".mp OR "stool	Publiceret fra 01.01.2014 til 14.05.2016	59	0

		impaction".mp			
08.06.2016	Psycinfo	naloxone.mp. or exp NALOXONE/ or exp Narcotic Antagonists/ or methylnaltrexone.mp. or naloxegol.af. or naltrexone.mp. or exp NALTREXONE/ or mu-receptor antagonist.mp. or opioid receptor antagonist.mp. or opioid antagonist.mp. or mu- opioid antagonist.mp. or alvimopan.mp. AND palliative care.mp OR Palliative Care/ OR palliati* OR Hospice/ OR hospice care.mp OR Terminally Ill Patients/ OR terminal care.mp OR "advanced cancer".mp OR Neoplasms/ OR neoplasm*.mp OR cancer.mp OR hospice.mp OR "end stage".mp OR "late stage".mp OR "final stage".mp OR "last stage".mp OR "advanced stage".mp OR "end phase".mp OR "late phase".mp OR "final phase".mp OR "last phase".mp OR "advanced phase".mp OR "end-of-life".mp OR "Hospice and Palliative Care Nursing".mp AND CONSTIPATION/ OR constipation.mp OR "opioid induced constipation".mp OR "bowel dysfunction".mp OR "colonic transit".mp OR "fecal impaction".mp OR "stool impaction".mp	Publiceret fra 01.01.2012 til 08.06.2016	7	0

14.05.2016	EMBASE	palliative therapy/OR palliati* OR Neoplasms/ OR neoplasm*.mp OR metastasis/ OR hospice care/ OR hospice/ OR terminally ill patient/ OR terminal care/.mp OR advanced cancer/ OR cancer/ OR hospice.mp OR end-of-life.mp OR (hospice and palliative care nursing).mp AND constipation/ OR constipation.ti,ab OR opioid induced constipation.mp OR bowel dysfunction.mp OR colonic transit.mp OR fecal impaction.mp OR stool impaction.mp AND Randomized controlled trial/ OR controlled clinical trial/ OR random*.mp OR placebo*.mp OR trial.ti,ab OR double-blind.mp OR single-blind.mp OR double blind.mp OR single blind.mp OR meta analysis/ OR systematic review.mp OR "systematic review"/	Publiceret fra 01.01.2014 til 14.05.2016 Sprog: Engelsk, dansk, tysk, norsk, svensk Publikation stype Article or review	958	5
07.06.16	EMBASE	naloxone/ or naloxone.mp. or methylnaltrexone.mp. or 17 methylnaltrexone/ or naloxegol.mp. or naloxegol/ or mu-receptor antagonist.mp. or mu opiate receptor antagonist/ or opioid receptor antagonist.mp. or opiate antagonist/ or opioid antagonist.mp. or mu antagonist.mp. or mu-opioid antagonist.mp. or naltrexone/ or	Publiceret fra 01.01.2012 til 07.06.2016	83	0

		narcotic antagonist/ or alvimopan.mp. or alvimopan/ AND palliative therapy/OR palliati* OR Neoplasms/ OR neoplasm*.mp OR metastasis/ OR hospice care/ OR hospice/ OR terminally ill patient/ OR terminal care/.mp OR advanced cancer/ OR cancer/ OR hospice.mp OR end-of-life.mp OR (hospice and palliative care nursing).mp AND constipation/ OR constipation.ti,ab OR opioid induced constipation.mp OR bowel dysfunction.mp OR colonic transit.mp OR fecal impaction.mp OR stool impaction.mp AND Randomized controlled trial/ OR controlled clinical trial/ OR random*.mp OR placebo*.mp OR trial.ti,ab OR double- blind.mp OR single-blind.mp OR double blind.mp OR single blind.mp OR meta analysis/ OR systematic review.mp OR "systematic review"/			
				2484	79

Bilag 7: Flowchart

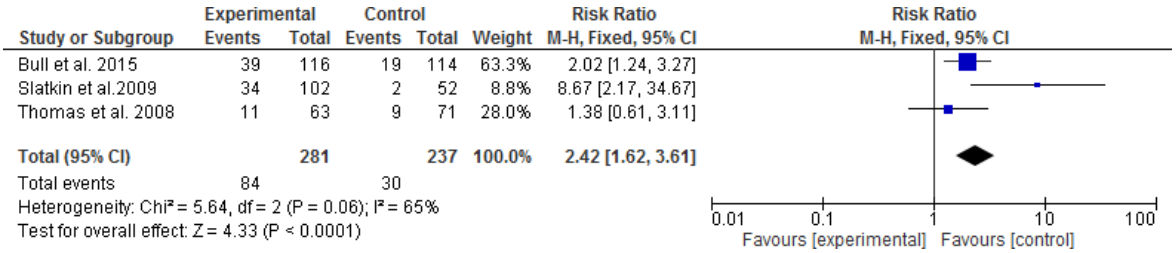


Bilag 8: Meta-analyser af bivirkninger ved methylnaltrexon versus placebo

Nedenstående estimater er fra de systematiske review af Siemens et al,. 2016 og Candy et al., 2011 samt RCT-studiet af Bull et al., 2015. Meta-analyserne er foretaget af arbejdsgruppen.

Abdominalsmerte

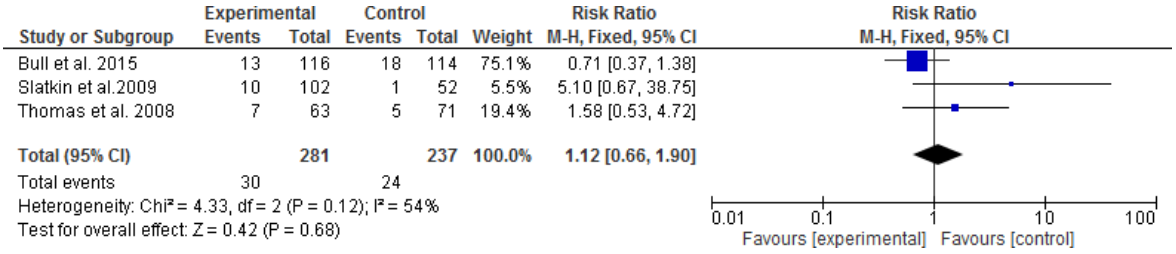
Figur 1. Methylnaltrexon versus placebo: Abdominal smerte



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at risikoen (risk ratio, RR) for abdominal smerte var væsentligt forhøjet hos patienter, der fik methylnaltrexon sammenlignet med placebogruppen (RR 2,42 [95 % CI: 1,62; 3,61]). Der var en væsentlig heterogenitet (I^2=65 %) mellem studierne. Dog var det beregnede fællesestimat robust overfor ændringer i analysemetode, dvs. anvendelse af OR i stedet for RR og brug af random effects model fremfor fixed effect model.

Kvalme

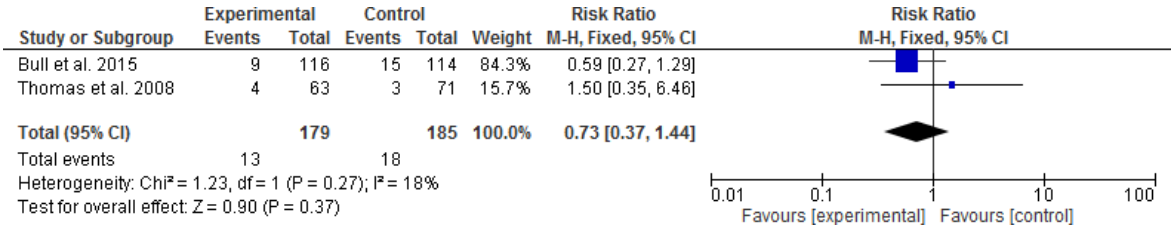
Figur 2. Methylnaltrexon versus placebo: kvalme



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at risikoen for kvalme ikke var signifikant højere hos methylnaltrexon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (p=0,68). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

Diaré

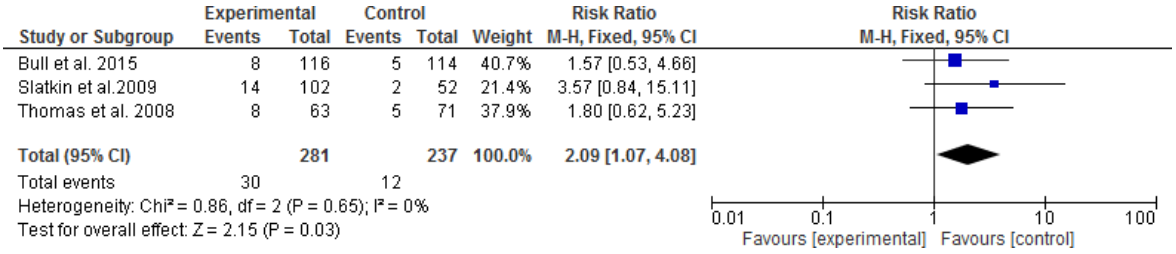
Figur 3. Methylnaltrexon versus placebo: diarré.



Meta-analysen med de to studier, der havde information om forekomsten af diarré (n=364 patienter), viste, at der ikke var signifikant højere risiko for diarré hos methylnaltrexon-gruppen versus placebogruppen (p=0,37). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

Flatulens

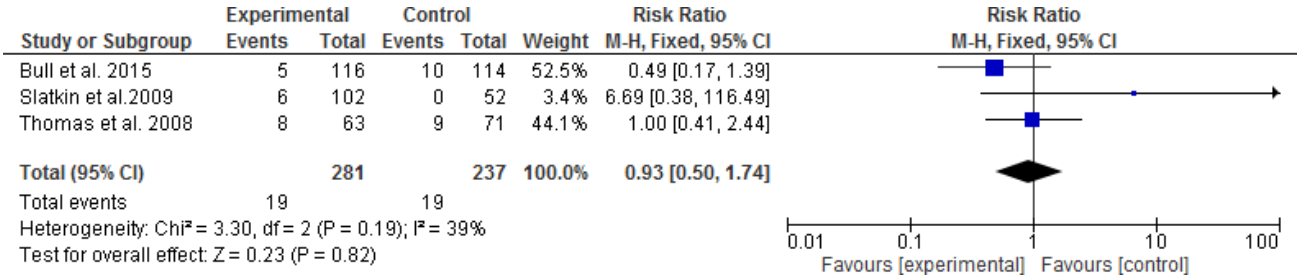
Figur 4. Methylnaltrexon versus placebo: flatulens



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at risikoen for flatulens var forhøjet hos patienter, der fik methylnaltrexon sammenlignet med placebogruppen (RR 2,09 [95 % CI: 1,07; 4,08]). Resultaterne var konsistente på tværs af de tre studier (I^2=0 %). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

Opkast

Figur 5. Methylnaltrexon versus placebo: opkast



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at der ikke var signifikant højere risiko for opkast hos methylnaltrexon-gruppen versus placebogruppen (p=0,82). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

Smerteforværring

Figur 6. Methylnaltrexon versus placebo: smerteforværring

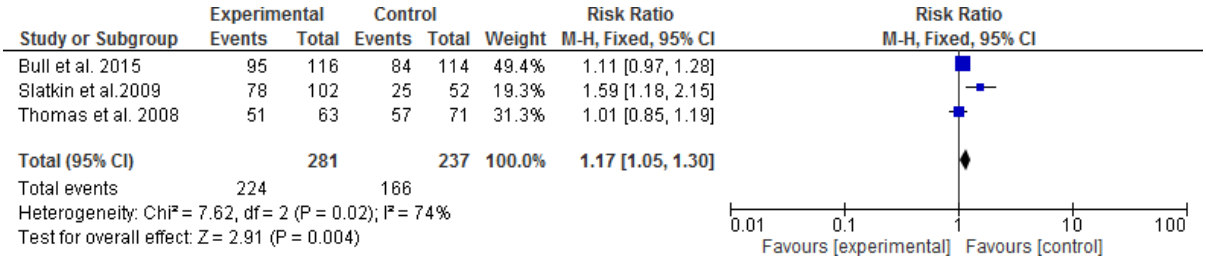


Metaanalysen baseret på to studier med i alt 288 patienter viste, at der ikke var en signifikant forskel mellem grupperne i forhold til risikoen for at opleve forværring i smerter (p=0,68). Estimatet var robust overfor ændringer i modelantagelser, men der var en høj heterogenitet mellem studierne.

I studiet af Bull et al., 2015, rapporteres i overensstemmelse hermed, at der var minimale ændringer i smertescore mellem baseline (gennemsnit 4,0 i begge grupper) og efter 7 dage (3,5 og 3,8 for henholdsvis methylnaltrexon og placebogruppe).

Andel med bivirkninger

Figur 7. Methylnaltrexon versus placebo: andel med bivirkninger.



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at der var en signifikant forøget risiko for forekomst af bivirkninger hos methylnaltrexon-gruppen versus kontrolgruppen (RR 1,17 [95 % CI: 1,05; 1,30]). Dog var der en høj heterogenitet mellem studierne (I^2=74 %). Derudover var estimatet ikke robust for ændring i modelantagelser, idet estimatet ved valg af random-effects modellen blev statistisk insignifikant. Dette estimat er således behæftet med en vis usikkerhed.

Referencer:

Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 1.

Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12:401-412.

Bull J, Wellman C V, Israel R J, Barnett A C, Paterson C, Forbes W. Fixed-dose subcutaneous Methylnaltexone in Patients with advanced Illness and Opioid-induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. J of Palliative Medicine 2015; vol 18(7), 1-8.

Bilag 9: Checklister

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: **Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P**

Laxatives for the management of constipation in people

receiving palliative care (Review)

Tidsskrift, år: *The Cochrane Library* 2015, Issue 5

Checkliste udfyldt af: Berit Johnsen og Birthe Hedal

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af laksativer til håndtering af obstipation hos palliative patienter. Studiet er en opdatering af et review publiceret i 2011.
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja, der er søgt i: 1. The Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library 2010, issue 8). 2. MEDLINE 3. EMBASE 4. CANCERLIT

	5. Science Citation Index 6. Web of Science 7. CINAHL 8. Databaser, som giver information om grå litteratur 9. Conference proceedings 10. National Health Service National Research Register Endvidere blev der håndsøgt referencelister. Til opdateringen er der søgt i: 1. The Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library 2010, issue 8). 2. MEDLINE 3. EMBASE 4. Web of Science 5. CINAHL
1.4 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Der er rapporteret på effekt på obstipation og bivirkninger.
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja Der bliver ikke foretaget en meta-analyse.

1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**++**
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja. Alle patienterne i de inkluderede studier havde en cancerdiagnose, bortset fra 5% i et enkelt af de inkluderede studier (Tarumi 2013).
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.1 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	5 RCT'er med i alt 370 patienter.
3.2 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Senna, lactulose, co-dantramer, magnesium plus paraffin, mishrakanesham (traditionelt indisk (ayurvedisk) præparat) og docusat. Der blev ikke identificeret nogen studier til reviewet, hvor interventionen blev givet rektalt. Alle interventioner i dette review er således administreret per oral.
3.3 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Følgende outcomes er anført i de fem inkluderede studier: Agra 1998: defækationsfri interval på 72 timer, dage med defækation, generel sundhedsstatus og behandlingspris.

	Ramesh, 1998: Afføringshyppighed. Sykes 1991a: afføringsform og frekvens, udeblivelse af spontan afføring i løbet af 1 uge med behandling, brug af P.N. laksativer, patientens vurdering af afføringsfunktionen, patientens præference og bivirkninger. Sykes 1991b: afføringsfrekvens, udeblivelserate (udeblivelse af spontan afføring i løbet af 1 uge med behandling, brug af P.N. laksativer) og patientens vurdering af afføringsfunktionen. Tarumi 2013: afføringshyppighed, -volume og –konsistens. Sekundære outcomes var patientens oplevelse af afføringshyppighed. De inkluderede studier viste ingen forskel i effekt mellem: • Laktulose sammenlignet med senna • Senna plus laktulose sammenlignet med magnesium hydroxide plus paraffin-olie. • Misrakaneham sammenlignet med senna • Dokusat plus senna sammenlignet med placebo plus senna. I et studie var der signifikant bedre effekt af senna plus laktulose samenlignet med co-dantramer plus poloxamer. Således var der mindre brug af p.n. laksativa i senna plus laktulose gruppen (9/51) versus co-dantramer

	plus poloxamer gruppen (19/51). Blandt en subgruppe på 17 patienter, der fik stærke opioider, sås en signifikant forskel (p-værdi <0.01) i afføringsfrekvens til fordel for gruppen, der modtog senna plus laktulose. Der var imidlertid ingen forskel mellem grupperne i forhold til patienternes egen vurdering af afføringsfunktion. Fire af studierne rapporterede, at få deltagere (en til tre) oplevede bivirkninger. De mest hyppige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarre og abdominalsmerter. Patientpræferencer var rapporteret i to studier: et studie viste præference for senna og laktulose i forhold til magnsium hydroxide plus paraffin-olie. Det andet studie viste ingen forskel i præferencer mellem misrakasneham og senna.
3.4 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Der er ikke lavet meta-analyser. I de inkluderede studier er der rapporteret p-værdier og/eller 95% CI.
3.5 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej, der er ikke lavet meta-analyser. Endvidere er der kun inkluderet RCT studier i reviewet.
3.6 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Alle patienterne i de inkluderede studier havde en cancerdiagnose, bortset fra 5% i et enkelt af de inkluderede studier (Tarumi 2013). Voksne

	med forskellige cancer-diagnoser.
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Der er fire enkelt-center studier fra hhv. Spanien, Indien og to fra UK. Endvidere er der et multicenter-studie fra Canada.
4. GENERELLE KOMMENTARER	
	Studiepopulationerne i de inkluderede studier var små, og studierne med et cross-over design inkluderede ikke en ”wash-out” periode mellem testningen af effekt af de forskellige behandlinger. Endvidere var der meget lidt overlap mellem hvilke laksativer, der blev undersøgt, hvorfor det heller ikke var muligt at foretage meta-analyser.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: **Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A**

Laxatives or methylnaltrexone for the management of

constipation in palliative care patients (Review)

Tidsskrift, år: *The Cochrane Library*2011, Issue 1

Checkliste udfyldt af: Berit Johnsen og Birte Hedal

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.8 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekt af 1. laxativer og methylnaltrexon versus placebo, og 2. om nogle præparater var mere effektiver end andre laxativer.
1.9 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.10 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja, der er søgt på 1. The Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library 2010, issue 8). 2. MEDLINE 3. EMBASE 4. CANCERLIT 5. Science Citation Index 6. Web of Science

	7. CINAHL 8. Databaser, som giver information om grå litteratur 9. Conference proceedings 10. National Health Service National Research Register Endvidere blev der håndsøgt referencelister.
1.11 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.12 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Der er rapporteret på effekt på obstipation og bivirkninger.
1.13 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.14 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.4 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**++**
2.5 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.6 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja. I studierne, der undersøger effekten af methylnaltrexon versus placebo er der inkluderet ikke-cancer patienter i den terminale fase, men andelen af cancerpatienter udgør over halvdelen

	af de inkluderede patienter.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.8 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT'er
3.9 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Senna, lactulose, co-dantramer, magnesium plus paraffin, mishrakanesham (traditionelt indisk præparat) og methylnaltrexon.
3.10 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Effekt på laksation, samt bivirkninger.
3.11 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja, p-værdier og 95 % CI (i meta-analyser for methylnaltrexon).
3.12 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej. Der bliver kun inkluderet RCT studier i reviewet.
3.13 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Undersøgelsespopulationerne består af palliative patienter, primært cancerpatienter. Tre ud af de syv inkluderede studier inkluderer også non-maligne palliative patienter, men cancerpatienter udgør over halvdelen af de inkluderede patienter.
3.14 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Studierne var udført i Nordamerika, England, Spanien og Indien.
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel:**S. Bader, M. Weber, G. Becker**

Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? A systematic literature review

Tidsskrift, år: Schmerz 2012;26:568–586

Checkliste udfyldt af: Birte Hedal og Berit Johnsen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.15 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at opsummere den tilgængelige litteratur, der omhandler farmakologisk behandling af obstipation hos palliative patienter.
1.16 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja, en udførlig beskrivelse af litteratursøgningsstrategien, anvendte søgeord, og in-og-eksklusionskriterier.
1.17 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja, der er søgt i Cochrane Library, Embase, PubMed, Ovid MEDLINE, CINAHL samt lærebøger og publikationer.
1.18 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja. Studiernes kvalitet blev evalueret ved hjælp af the Jahad score og the Oxford Pain Validity Score.
1.19 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Der bliver rapporteret de enkelte studiers resultater for effekt på obstipation, men det angives ikke systematisk, om de inkluderede studier rapporterer på bivirkninger.

1.20 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Der bliver refereret til meta-analyse på resultater om effekt af methylnaltrexon (to studier) fra Cochrane studiet af Candy et al, 2011. For de andre stoffer/præparater er den tilgængelige litteratur for uhomogen til at lave meta-analyse, da studierne varierede for meget ifht. studiepopulation, intervention, observationsperiode og evaluering af outcome.
1.21 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.7 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	++
2.8 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.9 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	I tre ud af de ti inkluderede studier i reviewet er der inkluderet andre patientgrupper end cancerpatienter i studipopulationen. Imidlertid udgør cancerpatienter langt størstedelen af patientpopulationen i disse studier, og analysens analyser resultater må derfor siges at være anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe. Det er kun studiet af Ahmedzai 2012, som indgår i dette review, som ikke også er inkluderet i andre reviews inkluderet i vores retningslinje. Det er derfor kun studiet af Ahmedzai 2012, der

	refereres til i retningslinjen.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.15 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	Det er kun RCT'er, der bliver anvendt til at drage konklusioner på.
3.16 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Der er identificeret studier, der omhandler behandling med: Senna, lactulose, misrakanesham, senna extract, Co-danthramer, polyethylene glycol, natrium picosulfate, naloxon, oxycodon/naloxon methylnaltrexon.
3.17 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Der er anført de outcomes, som er rapporteret i de inkluderede studier. Dette inkluderer Bowel Function Index (BFI), afføringshyppighed og konsistens, samt afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n. inden for fire timer. Resultater fra studiet af Ahmedzai, 2012 Forskellen mellem oxycodon/naloxon gruppen og oxycodon-gruppen var til fordel for oxycodon/naloxon med en ændring af BFI på –11,14 (95% CI: -19.03; -3.24). Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til smertekontrol, hvilket indikerer ligeværdig analgetisk effekt. Studiet er firmasponsoreret, og

	der er således mulighed for potentiel interessekonflikt.
3.18 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Nej. Primært narrativt review. Der refereres til resultater fra meta-analyse af Candy et al.
3.19 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Ikke relevant, narrativt review.
3.20 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Palliative patienter, primært cancerpatienter.
3.21 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet.
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: **Siemens W, Becker G.**

Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes

Tidsskrift, år: Therapeutics and Clinical Risk Management, 2016

Checkliste udfyldt af: Birte Hedal, Berit Johnsen og Tina Harmer Lassen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.22 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, formålet med reviewet var at evaluere objektive og subjektive mål for effekt og sikkerhed ved brug af methylnaltrexon hos patienter, der lider af opioid-induceret obstipation.
1.23 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja.
1.24 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Der er kun søgt i pubmed- databasen ved den seneste opdatering af dette review, som var i perioden jan 2014 til 21 dec 2015. Før denne periode var der søgt i databaserne: MEDLINE (via Ovid), MEDLINE In Process and Other Non-Indexed Citations (via Ovid),Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed and EMBASE (via DIMDI) (Siemens 2015).

1.25 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Nej
1.26 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.27 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.28 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.10 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller ÷.**	**+**
2.11 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	Der er kun søgt i Pubmed i seneste opdatering. Dermed kan det ikke udelukkes, at der kan være flere relevante studier.
2.12 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Studiet inkluderer flere patientgrupper end blot kræftpatienter. Resultaterne præsenteret i Siemens et al., 2016 for patienter med fremskreden cancer er anvendt til at udføre meta-analyser kun for den patientgruppe, som er retningslinjens målgruppe.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.22 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT'er

3.23 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Methylnaltrexon
3.24 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Følgende outcomes er rapporteret: Objektive outcomes: Time to laxation Patientrapporterede outcomes: afføringsbesvær Global burden measures (defineret som patientrapporterede outcomes, som direkte kvantificerer patientens ”distress” og betydningen af opioid induceret obstipation på patientens daglige aktiviteter eller livskvalitet). Eksempelvis ”constipation distress” Bivirkninger: Der er undersøgt for abdominalsmerte, kvalme, diarré, smerteforværring Resultater: I meta-analyser, der også inkluderer studier på ikke-cancerpatienter, ses en signifikant større sandsynlighed for ”rescue-free bowel movement” (afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n.) inden for

	fire timer efter første dosis ved s.c. methylnaltrexon sammenlignet med placebo. Baseret på meta-analyser sås der endvidere en større risiko for abdominalsmerter ved methylnaltrexon behandling versus placebo. Der var statistisk insignifikante tendenser mod en forøget risiko for kvalme og diarré ved methylnaltrexon versus placebo. Af alvorlige bivirkninger rapporteres der i alt fire events (i alle inkluderede studier i Siemens et al), som blev vurderet til at være relateret til methylnaltrexon-behandling: 1) ekstrasystoler, 2) alvorlig diarre, dehydrering og kardiovaskulært kollaps 3) flushing (rødmen) 4) delirium.
3.25 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja, konfidensintervaller og p-værdier
3.26 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej
3.27 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	I reviewet er inkluderet studier på hhv. patienter med fremskreden cancer, ortopædisk operationsprocedure og kroniske non-maligne smerter. I retningslinjen er kun inkluderet resultaterne fra studierne med patienter med fremskreden cancer.

3.28 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet
4. GENERELLE KOMMENTARER	

Bilag 10: Evidenstabel

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Candy et al.	2011	Systematisk cochrane review	++	Patienter i palliativ indsats	Der er i reviewet inkluderet konventionelle laksativa og methylnaltrexon. Resultater for konventionelle laksativer er opdateret i Candy et al. 2015 og er refereret nedenfor. Resultater vedrørende methylnaltrexon refereres her.	Resultater for methylnaltrexon: Det konkluderes i Cochrane reviewet, at der fra studier af moderat kvalitet er evidens for, at subkutan methylnaltrexon er mere effektiv end placebo hos palliative patienter med opioid-induceret obstipation, hvor konventionelle laksantia har fejlet.	
Candy et al.	2015	Systematisk cochrane review Reviewet inkluderer 5 RCT-studier	++	Primært cancerpatienter, alder mellem 61-75 år.	Senna, lactulose, co-dantramer, magnesium plus paraffin, mishrakanesham (traditionelt indisk (ayurvedisk) præparat) og	De inkluderede studier viste ingen forskel i effekt mellem: • Laktulose sammenlignet med senna • Senna plus laktulose sammenlignet med magnesium hydroxide	Studiepopulationerne i de inkluderede studier var små, og studierne med et cross-over design inkluderede ikke en "wash-

		med i alt 370 patienter. Reviewet er en opdatering af Candy et al., 2011 hvad angår konventionelle laksativa.			docusat.	plus paraffin-olie. • Misrakaneham sammenlignet med senna • Dokusat plus senna sammenlignet med placebo plus senna. I et studie var der signifikant bedre effekt af senna plus laktulose samenlignet med co-dantramer plus poloxamer. Således var der mindre brug af p.n. laksativa i senna plus laktulose gruppen (9/51) versus co- dantramer plus laktulose gruppen (19/51). Blandt en subgruppe på 17 patienter, der fik stærke opioider, sås en signifikant forskel (p- værdi <0.01) i afføringsfrekvens til fordel for gruppen, der modtog senna plus laktulose. Der var imidlertid ingen forskel mellem grupperne i forhold til patienternes egen vurdering af afføringsfunktion. Fire af studierne rapporterede, at få deltagere (en til tre) oplevede bivirkninger. De mest hyppige bivirkninger var kvalme, opkastning, diarre og	out" periode mellem testningen af effekt af de forskellige behandlinger. Endvidere var der meget lidt overlap mellem hvilke laksativer, der blev undersøgt, hvorfor det heller ikke var muligt at foretage meta- analyser.

						abdominalsmerter. Patientpræferencer var rapporteret i to studier: et studie viste præference for senna og laktulose i forhold til magnsium hydroxide plus paraffin-olie. Det andet studie viste ingen forskel i præferencer mellem misrakasneham og senna.	
Bader et al.	2013	Systematisk review	++	Palliative patienter	Farmakologisk behandling af obstipation. Kun ét af de inkluderede RCT studier i reviewet er ikke indeholdt i de øvrige reviews af Candy et al. (2011, 2015). Dette RCT (Ahmedzai, 2012) undersøger effekt og bivirkninger af oxycodone/naloxone versus oxycodone.	Resultater fra RCT-studiet af Ahmedzai 2012: Forskellen mellem oxycodone/naloxone gruppen og oxycodon-gruppen var til fordel for oxycodone/naloxone med en ændring af BFI på –11,14 (95% CI: -19.03; -3.24). Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til smertekontrol, hvilket indikerer ligeværdig analgetisk effekt. Studiet er firmasponsoreret, og der er således mulighed for potentiel interessekonflikt.	
Siemens et	2016	Systematisk	+	Patienter med	Subkutan	I meta-analyser, der også	Siemens et al.,

al.		review		opioid-induceret obstipation. Reviewet inkluderer syv RCT studier heraf fire studier, der primært er baseret på patienter med fremskreden cancer, og hvor konventionel laksantia ikke havde effekt.	methylnaltrexon	inkluderer studier på ikke-cancerpatienter, ses en signifikant større sandsynlighed for "rescue-free bowel movement" (afføring uden brug af anden laksantia eller afføringsfremmende procedurer p.n.) inden for fire timer efter første dosis ved s.c. methylnaltrexon sammenlignet med placebo. Baseret på meta-analyser sås der endvidere en større risiko for abdominalsmerter ved methylnaltrexon behandling versus placebo. Der var statistisk insignifikante tendenser mod en forøget risiko for kvalme og diarré ved methylnaltrexon versus placebo. Af alvorlige bivirkninger rapporteres der i alt fire events (i alle inkluderede studier i Siemens et al), som blev vurderet til at være relateret til methylnaltrexon- behandling: 1) ekstrasystoler, 2) alvorlig diarre, dehydrering og kardiovaskulært kollaps 3) flushing (rødmen) 4) delirium.	2016 vurderede risikoen for bias i de inkluderede studier som acceptabel. Dog skal det bemærkes, at alle studierne er sponsoreret af farmaceutiske firmaer. Der er kun søgt i pubmed-databasen ved den seneste opdatering af dette review, som var i perioden jan 2014 til 21 dec 2015.

Bilag 11 Resumé

Titel: Klinisk retningslinje om farmakologisk behandling af obstipation hos voksne kræftpatienter i palliativ fase

Arbejds-gruppe	Den kliniske retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisering af det palliative område under DMCG.dk, der finansieres af Danske Regioner) www.dmcgpal.dk Birte Hedal, overlæge, Hospice Sjælland. Berit Johnsen, sygeplejerske, Palliativt afsnit 4111, Rigshospitalet Lene Jarlbæk, forsker, ph.d, overlæge, Videncenter for Rehabilitering og Palliation (REHPA), Region Syddanmark og Syddansk Universitet (udtrådt af gruppen september 2014). Ole Bo Hansen, overlæge, Tværfagligt Smertecenter, Holbæk Sygehus (udtrådt af gruppen september 2014). Konsulenter: Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., phd., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har vejledt metodemæssigt, bidraget med sammenskrivning af retningslinjen samt foretaget seneste systematiske litteratursøgninger. Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har vejledt metodemæssigt. **Kontaktperson:** Birte Hedal, overlæge, Hospice Sjælland. mail: bshe@hosj.dk, tlf: 46762929		
Godkendt af	Godkendt af, den 27.02.2017	Dato for revision: 27.02.2021	Ophørs dato: 26.02.2022
Baggrund	I Danmark angiver ca. hver femte voksne indbygger, at de jævnligt er obstiperet. Blandt palliative patienter er hyppigheden over 50 %. Årsager til obstipation hos patienter i palliativ fase er mange og		

	komplekse. Oftest vil en kombination af sygdomsrelaterede årsager, medicinpåvirkning (opioider m.m.) og ændret livsstil (inaktivitet og ændret føde/væskeindtagelse) være udløsende. Obstipation defineres som en lille, hård, besværet afføring med nedsat hyppighed i forhold til patientens normale afføringsmønster og/eller mindre end tre afføringer per uge. I Danmark er der stor variation indenfor pleje og behandling af obstiperede voksne patienter i palliativ fase. Udvalget af konventionelle laksantia er stort, og samtidig er der indenfor de senere år kommet nye midler til i form af opioidantagonister (methylnaltrexon, naloxegol og kombinationspræparatet oxycodon/naloxon), der har en direkte antagonistisk effekt på opioidudløst obstipation. Med så høj en hyppighed af obstipation hos voksne patienter i palliativ fase, og da symptomerne på obstipation hos den enkelte patient (kvalme, alment ubehag, nedsat appetit, smerter og vægttab m.m.) kan være meget ubehagelige og have negativ effekt på livskvaliteten, har vi fundet det relevant at udarbejde en klinisk retningslinje, som sammenfatter evidensen for behandling af obstipation hos denne patientkategori.
Formål	Formålet med den kliniske retningslinje er at opstille anbefalinger for farmakologisk behandling af obstipation hos voksne kræftpatienter ≥ 18 år i palliativ fase.
Anbefalinger	Studier, der undersøger effekten af konventionelle laksantia har fundet ligeværdig effekt i behandlingen af obstipation hos voksne kræftpatienter i palliativ fase, og der er derfor ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale et specifikt konventionelt laksantia frem for et andet (1)(1a) **A**. Der er evidens for at anbefale brugen af subkutan methylnaltrexon til kræftpatienter i palliativ fase med opioidinduceret obstipation, når andet laksantia har fejlet, og der ikke findes kontraindikationer herfor. Der ses effekt af subkutan methylnaltrexon sammenlignet med placebo indenfor 4 timer efter administrationen (2)(1a),(3)(1a) **A**. Kræftpatienter i palliativ fase, som behandles med oxycodon og har opioid-induceret obstipation, hvor konventionel behandling med laksativer har fejlet og som ikke har kontraindikationer herfor, kan tilbydes at skifte til behandling med oxycodon/naloxon med henblik på at modvirke den opioid-inducerede obstipation (4)(1b) **B***. Der er ikke identificeret studier, der har undersøgt effekten af opioid-

	antagonisternene naloxegol og naloxon eller har sammenlignet effekten af forskellige opioid-antagonister over for hinanden til behandling af opioid induceret obstipation hos kræftpatienter i palliativ fase.
Monitorering af retningslinjens anbefalinger	**Indikator 1:** Den andel af voksne palliative kræftpatienter med obstipation, hvor det vurderes, at laksantia er indiceret, som får behandling med konventionelle laksantia, i forhold til det totale antal voksne palliative kræftpatienter med obstipation. **Standard 1**: At 90 % af voksne palliative kræftpatienter med obstipation, hvor det vurderes, at laksantia er indiceret, får behandling med konventionelle laksantia. _____ **Indikator 2:** Den andel af voksne palliative kræftpatienter med opioid induceret obstipation, som ikke har responderet på konventionelle laksantia, og som får behandling med subkutan methylnaltrexon, i forhold til det totale antal voksne palliative kræftpatienter med opioidinduceret obstipation. **Standard 2:** At 80 % af voksne palliative kræftpatienter med opioidinduceret obstipation, der ikke responderer på konventionelle laksantia får behandling med subkutan methylnaltrexon, såfremt der ikke er kontraindikationer herfor. **Monitorering:** Gennemføres ved journalaudit.
Referencer	1. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care (Review). The Cochraine Library 2015, Issue 5. 2. Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. Therapeutis and clinical Risk Management 2016;12:401-412. 3. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 1. 4. Bader S, Weber M, Becker G. Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based. A Systematic Litterature Review. Der Schmerz 2012; 26:568-586.

Link	

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

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.