Farmakologisk behandling af kvalme med ukendt årsag

– hos voksne patienter med dissemineret cancer i palliativt forløb

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. juli 2024 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
10. juli 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. juli 2028

INDEKSERING
DMCG-PAL, farmakologisk behandling, kvalme

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Farmakologisk behandling af kvalme 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 8
Farmakologisk behandling af kvalme 8
4. Referencer 13
5. Metode 15
6. Monitorering 19
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 26

1. Anbefalinger (Quick guide)

Farmakologisk behandling af kvalme

1. **1. linjepræparater**

   Metoclopramid eller haloperidol skal anvendes som 1. linjepræparater i behandlingen af kvalme med ukendt årsag, hvor andre årsager er udelukket, hos voksne patienter med dissemineret cancer i palliativ fase (B*)

2. **2. linjepræparater**

   Overvej at tilbyde olanzapin i symptomatisk behandling til voksne kræftpatienter i palliativ fase med kvalme med ukendt årsag, som ikke responderer på 1. linjepræparaterne, eller udvikler ekstrapyramidale symptomer eller andre uholdbare bivirkninger ved 1. linje behandling af kvalme (B*)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler den farmakologiske behandling af kvalme af ukendt årsag hos voksne patienter med dissemineret kræftsygdom i palliativt forløb, men omhandler ikke behandlingen af kvalme/opkastning udløst af cytostatika eller strålebehandling, ej heller non farmakologisk behandling af kvalme/opkastning hos patienter med dissemineret kræftsygdom og malign tarmobstruktion.

Generel baggrund

Kvalme og opkastninger er dybt ubehagelige symptomer, som har udviklet sig for at beskytte os mod skade/ sygdomme. Når disse symptomer udvikler sig i forbindelse med fremskreden sygdom, har de ikke længere beskyttende effekt, påvirker livskvaliteten og kan resultere i yderligere påvirkning af almen tilstand og bør derfor lindres (1).

Definition:

Kvalme er en subjektiv ubehagelig fornemmelse, som er ledsaget af følelsen af at skulle kaste op, og ofte tillige symptomer fra det autonome nervesystem, som f.eks.: Bleghed, koldsved, øget spytflod, takykardi og diare.

Kvalme er en subjektiv, ubehagelig fornemmelse af at skulle kaste op, ofte ledsaget af autonome symptomer som f.eks.: Øget spytfod, sved, takykardi.

Opkastning derimod er et specifikt fysisk respons, som medfører ventrikeltømning retrograd gennem munden (2).

Der anvendes WHO's definition af palliativ indsats og rehabilitering for voksne.

Palliativ indsats: Den palliative indsats har til formål at fremme livskvaliteten hos patienter og familier, som står over for de problemer, der er forbundet med livstruende sygdom, ved at forebygge og lindre lidelse gennem tidlig diagnosticering og umiddelbar vurdering og behandling af smerter og andre problemer af både fysisk, psykisk, psykosocial og åndelig art.

WHO's definition præciserer yderligere, at den palliative indsats:

- tilbyder lindring af smerter og andre generende symptomer
- bekræfter livet og opfatter døden som en naturlig proces
- tilstræber hverken at fremskynde eller udsætte dødens indtræden
- integrerer omsorgens psykiske og åndelige aspekter
- tilbyder en støttefunktion for at hjælpe patienten til at leve så aktivt som muligt indtil døden
- tilbyder en støttefunktion til familien under patientens sygdom og i sorgen over tabet

- anvender en tværfaglig teambaseret tilnærmelse for at imødekomme behovene hos patienterne og deres familier, inklusive støtte i sorgen om nødvendigt har til formål at fremme livskvaliteten og kan også have positiv indvirkning på sygdommens forløb
- kan indsættes tidligt i sygdomsforløbet, i sammenhæng med andre behandlinger/indsatser, som udføres med henblik på livsforlængelse, som fx kemo- eller stråleterapi, og inkluderer de undersøgelser, som er nødvendige for bedre at forstå og håndtere lidelsesfyldte kliniske komplikationer (3)

Forekomst:

Hos patienter med dissemineret kræftsygdom er forekomsten af kvalme og opkastning hyppig. 20-70% oplever kvalme og opkastning i den sidste uge af deres liv, og det har stor negativ indflydelse på deres livskvalitet (4, 5).

I et dansk studie fandt man kvalme hos 46% af 821 patienter med dissemineret kræftsygdom, der på undersøgelsestidspunktet ikke modtog antineoplastisk behandling. Patienterne havde en forventet restlevetid på over 14 dage. Yngre alder og kvindeligt køn var signifikant forbundet med en højere grad af kvalme. Hovedårsagerne til kvalmen, blev af behandlende læge til at være omfattende: forstoppelse, opioidrelateret kvalme og ”anden årsag.” 109 af 168 patienter rapporterede mindre grad af kvalme ved opfølgning (P under0.001). Behandlinger forbundet med signifikante ændringer i multi-item N/V-score var olanzapin (-19), kortikosteroider (-11), metoclopramid (-11), domperidon (-8) og laksantia (-7) (6).

Konsekvenser:

Kvalme og opkastninger kan være forbundet med:

- dårlig appetit, nedsat indtagelsen af mad og drikke, underernæring vægttab
- dehydrering, elektrolytforstyrrelser, nyreskade og medicin toksisk påvirkning (fx morfin)
- immobilisering, muskeltab og indlæggelsen
- manglende evne til at tage oral medicin
- ensomhed, social isolation, sløvhed, angst, lav humør (1)
- Svimmelhed

I forbindelse med behandling kan det være nyttigt at identificere den(de) underliggende årsag(er) til kvalme og opkastning, mhp. at vælge den bedste behandling, og disse årsager kan overordnet set inddeles i tre hovedgrupper:

1. Gastrointestinale årsager: Ventrikelparese/-retention, gastritis/ulcus, obstipation, subileus/ileus, hepatomegali, ascites, svamp i GI-kanalen og andre GI infektioner.
2. Biokemiske årsager: Metaboliske (uræmi, leverinsufficiens, hyperkalcæmi, hyponatriæmi), toksiner (iskæmisk tarm, infektion, tumorhenfald) og medikamentelle (opioider, antibiotika m.m.).
3. CNS årsager: Hjernetumorer/-metastaser, meningeal karcinomatose, vestibulære lidelser, angst, depression, smerte (1).

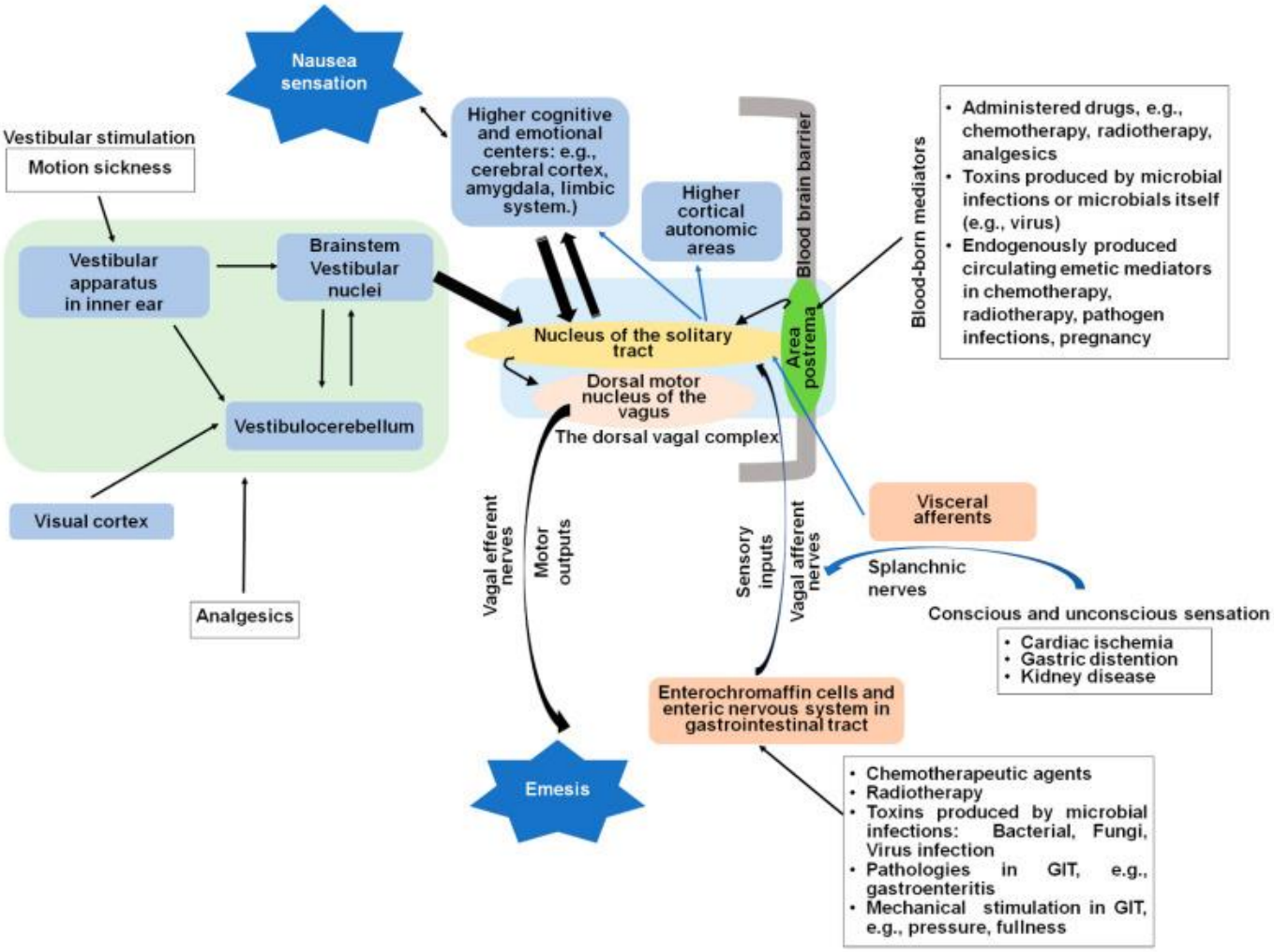
Dog er en ætiologi-baseret tilgang begrænset af de multifaktorielle årsager til kvalme og opkastning, især hos cancerpatienter. Der mangler prospektive data, der viser at en ætiologisk tilgang til kvalme/opkast er signifikant bedre i forhold til empirisk valgt antiemetisk behandling (med undtagelse af kemoterapi- eller strålingsrelateret kvalme og opkastning og behandling af malign tarmobstruktion). Ikke desto mindre er ætiologi-baseret behandling af kvalme og opkastning hos palliative patienter udbredt.

Opkastning medieres centralt af to separate "centre": kemoreceptortriggerzonen i regio postrema i bunden af fjerde ventrikel og et ”opkastningscentret”, et anatomisk ikke veldefineret område, der omfatter kernen i tractus solitarius og medulla oblongata. Neurale input fra kemoreceptortriggerzonen, vestibulært systemet, højere kortikale centre og thoracoabdominale organer er samles ”opkastningscentret”.

Kemofølsomme receptorer i kemoreceptortriggerzonen detektere emetiske midler i blodet og videregiver denne information til det tilstødende opkastningscenter. Kemoreceptortriggerzonen mangler en blod-hjerne-barriere og dette tillader toksiner at aktivere zonen via dopamin 2-receptorer. Perifere signaler fra abdominale vagale afferenser og splanchniske nerver, der detekterer intestinalt luminalt indhold og gastrisk tonus via mekanoreceptorer eller ved frigivelse af serotonin fra tarm celler, registreres også i opkastningscenteret og kan føre til opkastning. Opkastningsrefleksen koordineres af i hjernestammen og kræver ikke input fra cortex.

Mekanismerne bag kvalme, er derimod ikke så velbeskrevne. I modsætning til opkastning kræver kvalme bevidsthed og cerebral funktion. Undersøgelser af køresyge hos mennesker tyder på involvering af gastrisk myoelektrisk aktivitet og endogene neuroendokrine responser (dvs. stigninger i plasmakortisol, beta-endorfiner, epinephrin og noradrenalin). Ydermere understøttes konceptet om, at kvalme er medieret gennem andre veje end opkastning af den observation, at kvalme og opkastning synes at være farmakologisk adskilte. Blandt patienter, der får emetogen kemoterapi, ser neurokinin-1 (NK1) receptorantagonister og type 3 serotonin (5-HT3) receptorantagonister ud til at kontrollere opkastning mere effektivt end de kontrollerer kvalme, især forsinket kvalme (7).

De vigtigste receptorer er serotonerge (5 HT3), dopaminerge, kolinerge, histamin-1-følsomme, NK-1-receptorerne, se venligst tabel 1.



Figur 1: Mechanisms of Nausea and Vomiting (7)

Tabel 1: Oversigt over receptorer (8)

Drug	Dopamine antagonism	Histamine antagonism	Acetylcholine antagonism (antimuscarinic)	5-HT_2 antagonism	5-HT_3 antagonism	5-HT_4 agonism	NK-1 antagonism
Aprepitant							+++
Chlorpromazine	++++	++	+				
Cyclizine	+	++++	+++				
Dexamethasone[a]							
Domperidone	++++					+	
Granisetron					++++		
Haloperidol	++++	+					
Scopolamine	+	+	+++				
Levomepromazine	++++	+++	++	+++			
Metoclopramide	+++				+	++	
Olanzapine	++	+	+	++			
Octreotide[a]							
Ondansetron					++++		
Palonosetron					++++		
Prochlorperazine	++++	++		+			
Promethazine	++	++++	++				
Tropisetron					+++		

a Mechanism of action of dexamethasone and octreotide is not via these receptors.

5-HT = serotonin; **NK-1** = neurokinin type 1; + indicates very low affinity; ++ indicates low affinity; +++ indicates high affinity; ++++ indicates very high affinity.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret palliativ indsats til kræftpatienter på tværs af Danmark.
Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) kom i 2021 med en opdateret guideline i forhold til kvalmebehandling hos voksne patienter med dissemineret kræftsygdom, hvorfor vi finder det relevant at udarbejde denne kliniske retningslinje for at sammenfatte evidensen for behandlingen heraf.

Patientgruppe

Patientgruppen i denne kliniske retningslinje er voksne patienter (≥ 18 år) med dissemineret cancer med kontakt til en palliativ enhed, som lider af kvalme, hvor årsagen er ukendt.

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.
Specifikt henvender retningslinjen sig til sundhedsfagligt personale, der er i kontakt med kvalmeramte voksne kræftpatienter i palliative enheder.

3. Grundlag

Farmakologisk behandling af kvalme

1. **1. linjepræparater**

   Metoclopramid eller haloperidol skal anvendes som 1. linjepræparater i behandlingen af kvalme med ukendt årsag, hvor andre årsager er udelukket, hos voksne patienter med dissemineret cancer i palliativ fase (B*)

2. **2. linjepræparater**

   Overvej at tilbyde olanzapin i symptomatisk behandling til voksne kræftpatienter i palliativ fase med kvalme med ukendt årsag, som ikke responderer på 1. linjepræparaterne, eller udvikler ekstrapyramidale symptomer eller andre uholdbare bivirkninger ved 1. linje behandling af kvalme (B*)

Litteratur og evidensgennemgang

I litteraturgennemgangen er der inkluderet en guideline "MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline" (MASCC 2021), som ligger til grund for anbefalingerne i denne retningslinje.

MASCC 2021 anbefaler metoclopramid og haloperidol som 1. linjepræparater samt olanzapin som 2. linjepræparat.

MASCC 2021 er baseret på et systematisk review og alle anbefalinger er vedtaget ved konsensus i MASCCs ekspertgruppe.

MASCC 2021 er en opdatering af "2016 Updated MASC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer". Udgaven fra 2016 er baseret på studier af lav kvalitet og anbefalingerne er vedtaget ved konsensus i ekspertgruppe. På grund af lav metodologisk kvalitet er udgaven fra 2016 ikke anvendt som grundlag for denne retningslinje.

Ad anbefaling 1: 1. linjepræparater

Metoclopramid

Anbefalingen for metoclopramid er baseret på flere RCT'er inkl. et dobbeltblindet placebokontrolleret crossover RCT af Bruera et al. (2000) (9) [1b]. 26 patienter med cancerassocieret dyspepsi blev randomiseret til at modtage enten metoclopramid (40 mg pr. 12 timer) eller placebo i en periode på 4 dage. På dag 5 skiftede patienterne behandling i en yderligere periode på 4 dage. Dosisjusteringer og ikke-protokolleret redningsmedicin var tilladt i begge faser. Kvalme, anoreksi, oppustethed, opkastning og døsighed blev vurderet på en 100 mm VAS-skala i en dagbog dagligt. På den sidste behandlingsdag for hver fase var kvalme

signifikant lavere i metoclopramidgruppen sammenlignet med placebo (17 +/- 12 mm versus 12 +/- 10 mm). Kvalmescore havde en tendens til at stige på tværs af dage i placebofasen og til at falde under metoclopramidfasen. Der var en tendens til forbedring af intensiteten af alle symptomer på metoclopramid med undtagelse af appetit, men denne tendens nåede kun statistisk signifikans for kvalme. Hyppigheden og sværhedsgraden af fremkaldte bivirkninger afveg ikke signifikant mellem behandlingerne, selvom døsighed, svimmelhed og dårlig søvn var noget højere i placebogruppen. I intet tilfælde var det nødvendigt at seponere metoclopramid på grund af toksicitet. Disse resultater indikerer, at metoclopramid med kontrolleret frigivelse reducerer gastrointestinale symptomer i denne population af disseminerede cancerpatienter. Det skal dog understreges, at studiets statistiske styrke er lav med kun 26 deltagere, hvorfor resultaterne er behæftet med usikkerhed.

Et andet dobbelt-blindt crossover RCT af Corli et al. (1995) (10) [1b] sammenlignede den antiemetiske virkning af levosulpirid med metoclopramid. 30 patienter med dissemineret cancer, som ikke længere fik antineoplastisk behandling, blev tilfældigt tildelt enten 75 mg/dag levosulpirid eller 30 mg/dag metoclopramid. Efter 7 dage skiftede patienterne behandling, som også blev givet i 7 dage. Timerne med kvalme var 1,08 (middelværdi/dag/patient) under behandling med levosulpirid og 2,01 med metoclopramid (P = 0,002). Kvalmeintensiteten var 0,76 (middelværdi/dag/patient) med levosulpirid og 1,42 med metoclopramid (P = 0,0004). Fuldstændig kontrol af kvalme blev opnået hos 84,6 % af patienterne, der fik levosulpirid og 42,3 % af dem, der blev behandlet med metoclopramid (P = 0,0034). Antallet af opkastninger var 0,38 (middelværdi/dag/patient) under behandling med levosulpirid og 0,70 med metoclopramid (P = 0,002). Opkastning forsvandt hos 81,5 % af patienterne, der fik levosulpirid og 51,8 % af dem, der blev behandlet med metoclopramid (P = 0,041). Disse data indikerer, at både levosulpirid og metoclopramid reducerer kvalme og opkastning, men levosulpirid er mere effektiv.
Eftersom levosulpirid ikke er godkendt på det danske marked, er der ikke taget yderligere stilling til dette lægemiddel.

Et stort 2-årigt RCT af Mystakidou et al. (1998) (11) [1b] sammenlignede tropisetron med metoclopramid, chlorpromazin og dexamethason i kombinationer. 280 patienter blev randomiseret til at modtage 1) MET+ dexamethason (DEX) (henholdsvis 10 mg*4 og 2 mg*1 oralt), 2) TRO (5 mg*1, oralt), 3) TRO + MET (henholdsvis 5 mg*1 og 10 mg*2 oralt), 4) TRO + MET + DEX (henholdsvis 5 mg*1, 10 mg*2 og 2 mg*1 oralt), 5) CHL + DEX (henholdsvis 25 mg*2 og 2 mg*1 oralt), 6) TRO + CHL (henholdsvis 5 mg*1 og 12,5 mg*2 oralt), eller 7) TRO + CHL + DEX (5 mg*1, henholdsvis 12,5 mg*2 og 2 mg*1 oralt). Total kontrol blev defineret som ingen kvalme eller opkastning.
Total kontrol af kvalme blev opnået hos 18,4 % (7 af 38) af MET + DEX-patienter, 65,7 % (25 af 38) af TRO-patienter, 73,6 % (28 af 38) af TRO + MET-patienter, 87,1 % (34 af 39) af TRO + MET + DEX patienter, 17,9 % (7 af 39) af CHL + DEX patienter, 74,3 % (29 af 39) af TRO + CHL patienter og 85 % (34 af 40) af TRO + CHL + DEX patienter. Der blev observeret signifikante forskelle. Alle antiemetika blev godt tolereret uden alvorlige bivirkninger. Disse data tyder på, at 5-HT3-receptorantagonister, såsom tropisetron, klinisk er mere effektive til kontrol af emesis hos patienter med langt fremskreden cancer end tidligere anvendte midler. Studiet af Mystakidou et al. (1998) er stort, men af lavere kvalitet, f.eks. er randomiseringsmetoden ikke oplyst.

Et randomiseret dobbeltblindt cross-over studie (12) [1b] sammenlignede et nyudviklet præparat med kontrolleret frigivelse af metoclopramid (CRM) med metoclopramid med øjeblikkelig frigivelse (IRM) med henblik på effektivitet, sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med kronisk kvalme forbundet med fremskreden cancer. 34 patienter med fremskreden cancer med kvalme, der varede mere end 1 måned og uden tegn på involvering af mave-tarmkanalen, mavesår eller gastritis, hjernemetastaser eller metaboliske abnormiteter blev randomiseret til enten at modtage 40 mg CRM hver 12. time eller 20 mg IRM hver 6. time i 3 dage. Kvalme, fødeindtagelse og bivirkninger blev vurderet fire gange dagligt. På dag 3 blev sekventielle venøse prøver taget (12 patienter) for at bestemme plasmametoclopramidkoncentrationer. 29 patienter var evaluerbare. Blandt disse var intensiteten af kvalme på dag 3, målt ved en 0-100 mm visuel analog skala og 0-3 kategorisk skala 15 +/- 17 og 0,6 +/- 0,6 efter IRM sammenlignet med 8 + /- 9 (P = 0,033) og 0,4 +/- 0,5 (P = 0,055) efter CRM. Visuel analog skala kvalme-scores var signifikant lavere for patienter, der modtog CRM sammenlignet med dem, der modtog IRM (henholdsvis P = 0,047 og P = 0,043), men de kategoriske kvalme-scores var ikke signifikant forskellige mellem behandlinger. Der blev ikke observeret forskelle i kalorieindtag eller bivirkninger mellem behandlinger. Forskerne konkluderede, at metoclopramid med kontrolleret frigivelse er sikkert og effektivt til at håndtere kronisk kvalme hos patienter med fremskreden cancer.

Metoclopramid blev også brugt med succes som ikke-protokolleret redningsmedicin i to store veludførte randomiserede forsøg (13) [1b] og (14) [1b].

Haloperidol
Anbefalingen for haloperidol er baseret på tre RCT'er samt et prospektivt studie.
Et dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret, crossover RCT af Fletcher et al. (2014) (15) [1b] sammenlignede effekten af ABH-gel (Ativan(®), Benadryl(®), Haldol(®)) med topisk placebo hos cancerpatienter med kvalme. Det primære resultat var forskellen i kvalme-score (på en 0-10 skala) ved baseline og efter 60 minutter i hver behandlingsgruppe. Forskellen i den ABH gel-behandlede gruppe sammenlignet med placebo blev evalueret for non inferioritet. Sekundære resultater omfattede antallet af opkastninger og bivirkninger over tid. Den gennemsnitlige ændring i kvalme-score fra baseline til 60 minutter efter behandling i ABH-gelgruppen var 1,7 ± 2,05 og 0,9 ± 2,45 for placebogruppen (P = 0,42). ABH-gel viste sig altså ikke at være mere effektiv end placebo med hensyn til at reducere kvalme-score. ABH-gel reducerede heller ikke opkastninger i højere grad end placebo (P = 0,34). Kun én patient rapporterede om bivirkninger fra behandlingerne i begge dele af undersøgelsen. Med afsæt i disse resultater konkluderede forfatterne, at ABH gel ikke bør anvendes til cancerpatienter, der oplever kvalme.
Et dobbeltblindet RCT af Hardy et al. (2019) (13) [1b] sammenlignede methotrimeprazin (levomepromazin) med haloperidol. Studiet havde 121 deltagere. Doser var 6,25 mg methotrimeprazin én eller to gange dagligt og 1,5 mg haloperidol én eller to gange dagligt. Det primære resultat var en reduktion på 2 point i kvalme-score (0 ingen kvalme, 10 svær kvalme på en 11-punkts numerisk score, NRS) efter 72 timer. Responsen på behandlingen efter 72 timer var 75 % i haloperidol-gruppen og 63 % i methotrimeprazin-gruppen. Metoclopramid eller domperidon som ikke-protokolleret redningsmedicin blev anvendt af 40 % og adskilte sig ikke mellem grupperne. Døsighed var den mest almindelige bivirkning, og opstod hos 12 % af de haloperidolbehandlede patienter og 20 % af de methotrimeprazin-behandlede patienter. Der var ingen forskelle i andre bivirkninger.

Forfatterne konkluderede, at både haloperidol og methotrimeprazin var effektive antiemetika til patienter med dissemineret cancersygdom og kvalme. Eftersom methotrimeprazin ikke er godkendt på det danske marked, er der ikke taget yderligere stilling til dette lægemiddel.

Et tidligere RCT af Hardy et al. (2018) (16) [1b] med 150 deltagere sammenlignede single agent haloperidol med andre midler mod kvalme og opkastning baseret på sygdomsspecifikke retningslinjer. Haloperidoldosis var 1–2 mg/dag. Metoclopramid blev brugt som ikke-protokolleret redningsmedicin. I intention-to-treat-analysen efter 72 timer responderede 53 % i haloperidol-gruppen og 49 % i den gruppe som modtog behandling efter de sygdomsspecifikke retningslinjer. Der var ingen forskel mellem behandlinger. Metoclopramid som ikke-protokolleret redningsmedicin var påkrævet hos 1/3 af deltagerne, og der var en øget brug af det efter 24 timer med haloperidol, men ikke ved 48 og 72 timer. Bivirkninger bestod af træthed, gastrointestinale forstyrrelser, anoreksi, tørre øjne, tør mund og tremor. Der var ingen forskelle i bivirkninger mellem behandlinger. Forfatterne konkluderede, at der ikke var nogen fordel ved protokolbaseret håndtering af kvalme og opkastning i disseminerede cancerpatienter sammenlignet med monoterapi haloperidol.

Hardy og kolleger publicerede også i 2010 et prospektivt studie med 41 patienter, der blev behandlet med enten oral eller subkutant haloperidol. På dag 2 var 33 ud af 42 (79%) behandlede patienter vurderet for respons. Otte (24 %; 95 % konfidensinterval [CI]: 10 %-39 %) patienter havde fuldstændig kontrol over N/V og 12 (36 %; 95 % CI: 20 %-53 %) havde delvis kontrol, hvilket giver en samlet svarprocent på 61 % (95 % CI: 44 %-77 %). På dag 5 kunne 23 patienter vurderes for respons. Den samlede svarprocent var 17 ud af 23 (74 %; 95 % CI: 56 %-92 %). Hvis alle patienter er inkluderet i responsanalysen, var de samlede responsrater på dag 2 og 5 henholdsvis 47 % og 40 % (14) [1b].

Ad anbefaling 2: 2. linjepræparater

Anbefalingen for olanzapin er baseret på ét dobbeltblindet placebokontrolleret mindre RCT. RCT'et havde 36 deltagere, som var patienter med disseminerede cancer med kvalme og opkastninger uden relation til kemoterapi eller stråling. Patienterne blev randomiseret til enten olanzapin 5 mg daglig eller placebo. Forsøget varede syv dage. Ved baseline var kvalme i begge grupper NRS 9 (0 ingen kvalme, 10 svær kvalme) og på dag 7 var kvalme hos de olanzapinbehandlede patienter NRS 1 og i placebogruppen NRS 8. Opkastninger, træthed, smerter og velvære blev ligeledes forbedret i interventionsgruppen. Forfatterne fandt få eller ingen bivirkninger (17) [1b].

Patientværdier og – præferencer

Patienter forventes at tage imod farmakologisk behandling af kvalme og opkastning. Der forventes endvidere ikke at være stor variation i patienternes præferencer i forhold til valg af farmakologisk behandling, når de informeres om de gavnlige og skadelige effekter af behandlingen. Et studie af Havrilesky et al. (2014) (18) fandt at kvalme og opkastning er så invaliderende for patienter, at de er villige til at acceptere kortere progressionsfri overlevelse for at undgå kvalme og opkastning. Deltagerne i studiet var villige til at forkorte med 6,7 måneder for at reducere fra svær til mild kvalme og opkastning, hvorfor det vurderes relevant at tilbyde patienterne farmakologisk behandling.

Rationale

Metoclopramid og Haloperidol sidestilles som 1. linjepræparater til behandling af kvalme og opkastning med ukendt årsag hos patienter med dissemineret kræft. De inkluderede studier har en lav statistisk styrke grundet bl.a. et lavt antal deltagere og samlet set brede konfidensintervaller. Studierne er heterogene, da de har forskellige komparatorer, og dermed er resultaterne ikke direkte sammenlignelige. Derfor er der foretaget en nedgradering af anbefalingerne for metoclopramid og Haloperidol fra A til B*.
Formuleringen "skal" er anvendt, da det er vigtigt at sikre konsistent og ensartet behandling af populationen. Dette skyldes i særdeleshed, at der kun er få rapporterede bivirkninger ved behandlingerne og de gavnlige effekter vurderes at opveje evt. milde bivirkninger.

Olanzapin anbefales som 2. linjepræparat og formuleres som en svag anbefaling, hvorfor formuleringen "overvej" anvendes. Der foreligger kun et, dog mindre RCT, hvorfor effekten af behandlingen er behæftet med usikkerhed. Der ses dog en tendens til en gavnlig effekt af behandlingen med få eller ingen bivirkninger, hvorfor anbefalingen er "for" Olanzapin.

4. Referencer

1. Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 6th ed2021.
2. Larsen H, Neergaard MA. Palliativ medicin : en lærebog. 1. udgave ed. Kbh.: Munksgaard; 2015. 559 sider p.
3. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats. 2017.
4. Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer. 2017;25(1):333-40.
5. Hisanaga T, Shinjo T, Imai K, Katayama K, Kaneishi K, Honma H, et al. Clinical Guidelines for Management of Gastrointestinal Symptoms in Cancer Patients: The Japanese Society of Palliative Medicine Recommendations. J Palliat Med. 2019;22(8):986-97.
6. Harder S, Herrstedt J, Isaksen J, Neergaard MA, Frandsen K, Sigaard J, et al. The nature of nausea: prevalence, etiology, and treatment in patients with advanced cancer not receiving antineoplastic treatment. Support Care Cancer. 2019;27(8):3071-80.
7. Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, Beever A, Kachour N, Venketaraman V, Darmani NA. Mechanisms of Nausea and Vomiting: Current Knowledge and Recent Advances in Intracellular Emetic Signaling Systems. Int J Mol Sci. 2021;22(11).
8. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, Hardy JR. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. Drugs. 2008;68(18):2575-90.
9. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2000;19(6):427-35.
10. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: a double-blind, randomized, crossover study. J Pain Symptom Manage. 1995;10(7):521-6.
11. Mystakidou K, Befon S, Liossi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. Cancer. 1998;83(6):1214-23.
12. Bruera ED, MacEachern TJ, Spachynski KA, LeGatt DF, MacDonald RN, Babul N, et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. Cancer. 1994;74(12):3204-11.
13. Hardy JR, Skerman H, Philip J, Good P, Currow DC, Mitchell G, Yates P. Methotrimeprazine versus haloperidol in palliative care patients with cancer-related nausea: a randomised, double-blind controlled trial. BMJ Open. 2019;9(9):e029942.
14. Hardy JR, O'Shea A, White C, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. J Pain Symptom Manage. 2010;40(1):111-6.
15. Fletcher DS, Coyne PJ, Dodson PW, Parker GG, Wan W, Smith TJ. A randomized trial of the effectiveness of topical "ABH Gel" (Ativan((R)), Benadryl((R)), Haldol((R))) vs. placebo in cancer patients with nausea. J Pain Symptom Manage. 2014;48(5):797-803.
16. Hardy J, Skerman H, Glare P, Philip J, Hudson P, Mitchell G, et al. A randomized open-label study of guideline-driven antiemetic therapy versus single agent antiemetic therapy in patients with advanced cancer and nausea not related to anticancer treatment. BMC Cancer. 2018;18(1):510.

17. Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, White P, Dodge AB, Albany C, Loprinzi CL. Olanzapine for the Treatment of Advanced Cancer-Related Chronic Nausea and/or Vomiting: A Randomized Pilot Trial. JAMA Oncol. 2020;6(6):895-9.
18. Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. Cancer. 2014;120(23):3651-9.

5. Metode

Fokuseret spørgsmål

1. Hvilken evidens er der for, at farmakologisk behandling hjælper mod kvalme hos kræftpatienter i palliativt forløb?

Det fokuserede spørgsmål blev dannet ved hjælp fra PICO-modellen:

Population	Intervention	Comparator	Outcome
Voksne patienter i palliativ fase	Farmakologisk behandling	Anden eller ingen farmakologisk behandling	Lindring af kvalme

Litteratursøgning

Søgeord og MESH-termer
Søgeord er afgrænset og udvalgt i forhold til det fokuserede spørgsmål og ved konsensus i arbejdsgruppen. Ordene er valgt med udgangspunkt i MESH-termer (kontrollerede søgeord) fra PubMed databasen. Når der ikke fandtes MESH-termer, blev der anvendt fritekst søgeord. Søgning i øvrige databaser er sket med størst mulig overensstemmelse med MESH-termerne og søgeord i PubMed.

De anvendte søgeord var: palliative care, palliation, palliative medicine, hospices, hospice care, terminal care, terminally ill, advanced cancer, nausea, vomiting, antiemetics. Se anvendte MESH-termer og søgestreng i bilag 1.

Ved første søgning i PubMed blev der søgt på specifikke præparatnavne, f.eks. ”metoclopramid OR domperidon OR ondansetron”. Det gav kun 43 hits. For at al relevant litteratur blev identificeret, blev der foretaget en ny søgning uden præparatnavne. Denne søgning gav 1290 hits (inklusiv gengangere). Med udgangspunkt i det fokuserede spørgsmål og inklusions- og eksklusionskriterier blev disse studiers titler og abstracts vurderet for relevans. 62 abstracts blev vurderet til at være interessante og var tilgængelige i fuldtekst. Artiklerne i fuldtekst blev sendt ud til arbejdsgruppen, som vurderede relevansen af dem. 27 studier opfyldte inklusionskriterierne. Heraf 3 guidelines, 9 reviews og 16 primære studier.
Årsagerne til, at studier blev fravalgt, var enten at de ikke kunne besvare det fokuserede spørgsmål, ikke opfyldte inklusionskriterierne eller pga. store metodiske svagheder i studierne.

Anvendte søgedatabaser
Der er foretaget systematisk søgning i følgende databaser:

- PubMed
- EMBASE
- PsycInfo

- COCHRANE
- CINAHL

Afgrænsninger:

Der blev opstillet følgende in- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier.
Inklusionskriterier:

- Studier der evaluerer effekten af farmakologisk behandling mod kvalme på symptomlindring
- Studier der evaluerer effekten af et kvalmestillende præparat versus et andet præparat
- Studier hvor populationen er voksne (18+år) patienter i palliativt forløb
- Studier på dansk, tysk, svensk, norsk

Eksklusionskriterier:

- Studier der omhandler kemoterapi, radioterapi, gravide, kurativ/adjuverende behandling.

Tidspunkt for litteratursøgning
Litteratursøgningen er foretaget i perioden februar-maj 2023.

Litteraturgennemgang

AGREE II vurdering
Det blev besluttet at tage udgangspunkt i de fremsøgte guidelines og herefter supplere med systematiske reviews og primære studier, hvis det var nødvendigt. Den akademiske medarbejder vurderede kritisk kvaliteten af metoden af de 3 guidelines ved hjælp af AGREE II instrumentet (bilag 4). To guidelines blev vurderet til at være af metodisk moderat kvalitet og en enkelt var af metodisk høj kvalitet. De tre guidelines blev derefter sendt til arbejdsgruppen, som vurderede deres faglige kvalitet. Ved konsensus mellem den akademiske medarbejder og arbejdsgruppen blev det besluttet at vælge to guidelines fra. Den ene var japansk og stemte derfor ikke overens med klinisk praksis i Danmark. Den anden var mindre metodisk stærk og tilføjede ikke nyt. En guideline blev vurderet til at være tilstrækkelig høj metodisk og faglig kvalitet til at kunne besvare det fokuserede spørgsmål. Det ansås ikke for nødvendigt at supplere med yderligere artikler. Den udvalgte guideline er udgivet i 2021. Hvad der kunne være af relevant litteratur siden 2021 vil være fremkommet i litteratursøgningen, som er foretaget, så der blev ikke suppleret med yderligere søgninger.

Formulering af anbefalinger

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen. Anbefalingerne med evidensstyrke A formuleres ved brug af ordet 'skal'. Anbefalingerne med evidensstyrke B formuleres ved brug af ordet 'bør'.

Interessentinvolvering

Retningslinjens arbejdsgruppe har bestået af tre speciallæger og en sygeplejerske, som arbejder inden for det specialiserede palliative felt. Arbejdsgruppen har bidraget med drøftelse af litteratur, gennemlæsning af retningslinjen, udarbejdelse af retningslinjens baggrundsafsnit, udvælgelse af anbefalinger samt generel

sparring undervejs i processen. Der har ikke været involveret patienter, pårørende eller andre sundhedsprofessionelle i udarbejdelsen af retningslinjen, ej heller er der søgt systematisk efter patientens perspektiver i forhold til dette område. Ved en opdatering forventes det at afdække dette mere systematisk samt inddrage patienterne aktivt i retningslinjeudarbejdelsen.

Høring

Det færdige udkast blev sendt til høring i DMCG-pal's bestyrelse samt specialiserede palliative enheder. Herefter blev retningslinjen revideret efter de indkomne høringssvar.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Den faglige godkendelse er foretaget af DMCG-PAL.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 10. juli 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke, at anbefalingerne udløser en betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af det palliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner) (www.dmcgpal.dk).

Arbejdsgruppe:

- Alice Kim Larsen, speciallæge i Klinisk Onkologi, fagansvarlig overlæge, Team for Lindrende Behandling, Sygehus Sønderjylland
- Monika Magdalena Cekala, speciallæge i Klinisk Onkologi, afdelingslæge, Enhed for Lindrende Behandling, Kræftafdelingen, Aarhus Universitets hospital
- Martin Steiner, speciallæge i anæstesiologi, overlæge, Enhed for Lindrende Behandling, Regionshospitalet Randers
- Käte Klemmensen Jensen, Cand.cur, Udviklingssygeplejerske, Hospice Vangen
- Anna Jedzini Ogstrup, Cand.scient.san.publ, Akademisk medarbejder, DMCG-PAL

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og de bidragende organisationers synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.
Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Kontaktpersoner:

- Alice Kim Larsen, palliativ medicin, fagansvarlig overlæge, Team for Lindrende Behandling, Sygehus Sønderjylland
- Monika Magdalena Cekala, speciallæge i Klinisk Onkologi, afdelingslæge, Enhed for Lindrende Behandling, Kræftafdelingen, Aarhus Universitets hospital

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Denne retningslinje er baseret på "MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline, 2021". MASCC guidelines bliver opdateret med et 5 års interval. Planen for opdatering af denne retningslinje er derfor at se på den opdaterede guideline fra MASCC og ved behov lave en supplerende litteratursøgning om 5 år. Det vil særligt være relevant at undersøge, om der til den tid er kommet mere evidens for 3. linjepræparater. Revisionsdato er angivet på forsiden.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Palliativ Database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Anbefaling nr. *1-2*: Kan med fordel indgå i styregruppens kommende drøftelser med henblik på integrering i indikatorsæt.

7. Bilag

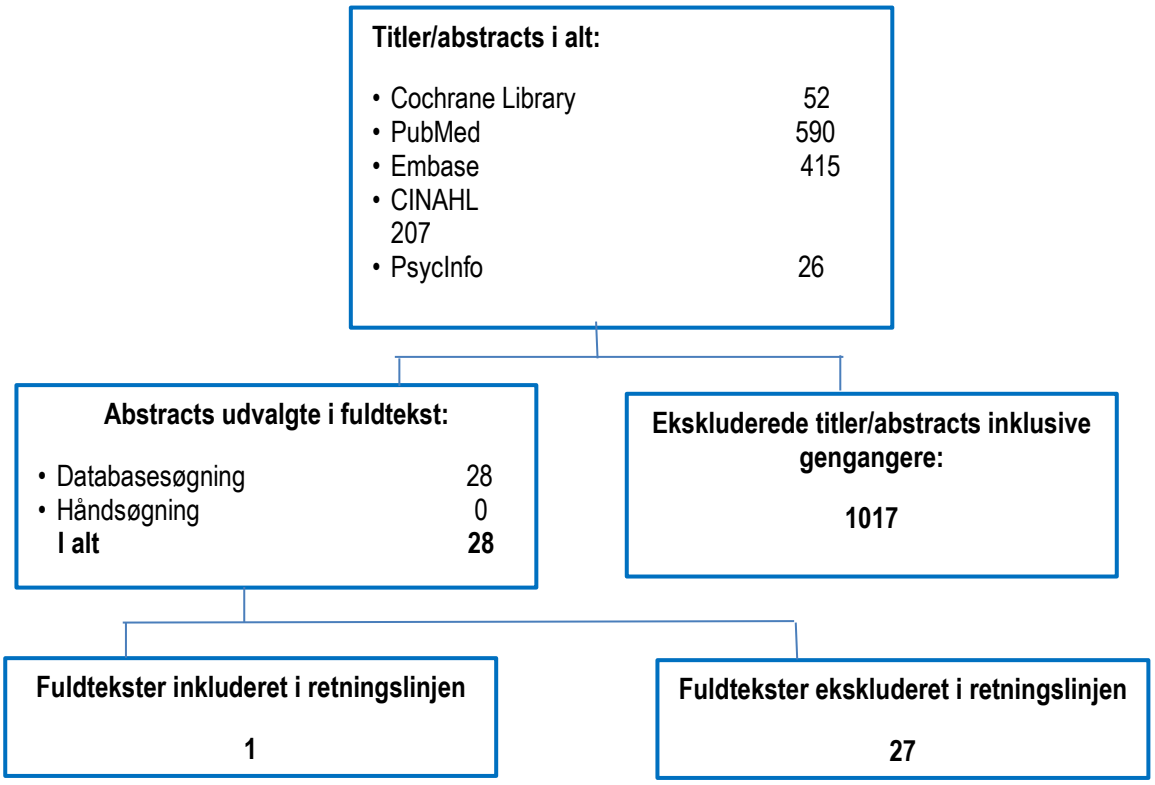
Bilag 1 – Søgestrategi

Database	Dato	Søgetermer	Afgrænsninger	Hits	Udvalgte abstracts (ekskluderende gengangere)	Udvalgt i fuldtekst
PubMed	07.05.2023	("palliative care"[MeSH Terms] OR "palliative medicine"[MeSH Terms] OR "terminal care"[MeSH Terms] OR "terminally ill"[MeSH Terms] OR "hospices"[MeSH Terms] OR "Hospice and palliative care nursing"[MeSH Terms] OR "palliat*[All Fields] or "advanced cancer") AND ("nausea"[MeSH Terms] OR "Vomiting"[MeSH Terms] OR "antiemetic*"[All Fields])	Alder: 19+ Sprog: Danish, English, Norwegian, Swedish	590	32	0
CINAHL	21.02.2023	(MH "Palliative Medicine") OR (MH "Palliative Care") OR (MH "Hospice and Palliative Nursing") OR (MH "Terminal Care+") OR (MH "Terminally Ill Patients+") OR (MH "Hospices") OR "advanced cancer" OR palliati* AND (MH "Nausea and Vomiting+/DT") OR (MH "Antiemetics+")	Alder: All adult	207	26	0

		NOT chemotherapy NOT radiotherapy NOT pregnancy				
Psyc Info		Index Terms: (*OR* Index Terms: {Terminally Ill Patients} *OR* Index Terms: {Hospice} *OR* Any Field: "hospice care" *OR* Any Field: "terminal care" *OR* Any Field: "advanced cancer" *OR* Any Field: "palliative medicine") *AND* Index Terms: ({nausea} *OR* Index Terms: {vomiting} *OR* Index Terms: {antiemetic drugs}) *NOT* Any Field: chemotherapy *NOT* Any Field: radiotherapy *NOT* An y Field: pregnancy *AND* Age Group: Adulthood (18 yrs & older)	Alder: Adulthood (18 yrs & older)	26	3	0
Cochran e	22.02.2023	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees OR palliati* OR MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees OR MeSH descriptor: [Terminal Ill] explode all trees OR “advanced cancer” OR MeSH descriptor: [Hospices] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hospice and Palliative	Ingen afgrænsninger	52	2	0

		Care nursing] explode all trees OR MeSH descriptor: [Palliative Medicine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hospice Care] explode all trees AND MeSH descriptor: [Nausea] explode all trees OR MeSH descriptor: [Vomiting] explode all trees OR MeSH descriptor: [Antiemetics] explode all trees NOT chemotherapy NOT radiotherapy NOT pregnancy				
Embase		palliative therapy/ OR terminal care/ OR hospice/ OR terminally ill patient/ OR palliative nursing/ OR advanced cancer/ AND antiemetic agent/dt[Drug therapy] OR "nausea and vomiting"/dm,dt,th [Disease Management, Drug Therapy, Therapy] not chemotherapy.mp not radiotherapy.mp not pregnancy.mp	Ingen afgrænsninger	415	34	1

Bilag 2 – Søgestrategi



Bilag 4: AGREE II vurdering af guidelines

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
14. A procedure for updating the guideline is provided.

Kvalitetsvurderingen af "MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline, 2021"er foretaget ud fra ovenstående spørgsmål tilhørende domæne 3 i AGREE II instrumentet. For hvert spørgsmål er der givet point fra 1-7, hvor 1 er "strongly disagree" og 7 er "strongly agree".

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree

Det maksimale antal point, der kan gives, er 56 point (8 spørgsmål x 7 point). Ud fra det maksimale antal point er der beregnet en procentscore. Kvaliteten af retningslinjen er bedømt ud fra følgende:

Procentscore over 70%	Høj kvalitet
Procentscore 50-70 %	Moderat kvalitet.
Procentscore under 50 %	Lav kvalitet

Titel: MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline		
Spørgsmål	Point	Kommentarer
7. Systematic methods were used to search for evidence.	6	Under metodeafsnittet henvises til guidelinen fra 2017. Dvs. kræver at man kender den for at vide, at søgningen er foretaget systematisk. Den fulde søgestrategi er inkluderet (tabel 1). Det vil være muligt at gentage søgningen.

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.	6	Af tabel 1 ses inklusionskriterierne: voksne, engelsk, tidsperiode: 2015-2021. I metodeafsnittet fremgår to eksklusionskriterier samt at det kun er RCT'er, som er inkluderet i søgningen. Følgende kriterier fremgår under metode: Population, studiedesigns. Et enkelt eksklusionskriterie er medtaget. Sprog fremgår ikke. I resultatafsnittet er outcomes beskrevet for de enkelte studier. Kan ikke gennemskue om det er alle studier eller blot udvalgte.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	5	Studiedesigns fremgår. MASCCs kriterier er anvendt til at graderer evidensen. Resultaterne fra de enkelte studier er beskrevet under resultatafsnittet. Ikke opstillet i evidenstabel, men afsnittet Summary giver et fint overblik over de endelige konklusioner.
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.	6	Fremgår hvilke reviews + RCT'er, der er blevet anvendt til at modificerer guidelinen fra 2017. Fremgår at eksperter har reviewet evidensen og givet konsensus til anbefalingerne. Fremgår ikke hvordan konsensusprocessen har influeret på de endelige anbefalinger.
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	6	Fremgår af resultatafsnittet.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	7	Fremgår hvilke reviews + RCT'er, der er blevet anvendt til at modificerer guidelinen fra 2017.
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	1	Fremgår ej.
14. A procedure for updating the guideline is provided.	6	Fremgår at MASCC opdaterer deres guidelines hvert 5. år. Fremgår ikke, hvordan det skal gøres.
Point i alt: 43 Procentscore: 43/56*100 = 76,7 = 77 % Procentscore over 70 %= høj kvalitet.		

8. Om denne kliniske retningslinje

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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/

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