

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

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Dato: 27.02.2017

Godkendt dato: 27.02.2017

Revisions dato: 27.02.2021

Udløbsdato: 26.02.2022

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

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

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


AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

DASYS
Dansk Sygepleje Selskab

Titel

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

Indeksering

Hoved søgeord: Udskillelse af affaldsstoffer

Andre søgeord: Obstipation, forstoppelse, palliativ behandling, symptomkontrol, lindrende behandling, laksantia behandling, palliativ pleje, fremskreden kræft, palliation, bivirkninger til morfika, afføringsbesvær

Forfattergruppe

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.dmcqpal.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.

Godkendelse

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

Dato: 27.02.2017

Godkendt dato: 27.02.2017

Revisions dato: 27.02.2021

Udløbsdato: 26.02.2022

Bedømmelse

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

Målgruppe

Målgruppen er fagpersoner, der yder behandling og omsorg for kræftpatienter i palliativ fase, som er obstiperede.

Baggrund

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 det¹, 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).

¹ Vurderet ud fra EORTC-QLQ-15 skemaer (European Organisation for Research and Treatment Cancer Care – Quality of Life Questionnaire – 15), udfyldt ved modtagelse til en specialiseret palliativ indsats.

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 tarmindeholdets 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).

Patientmålgruppe:

Voksne (≥ 18 år) kræftpatienter i palliativ fase med obstipation.

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, og det 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

Formålet med den kliniske retningslinje er at opstille anbefalinger for farmakologisk behandling af obstipation hos voksne kræftpatienter ≥ 18 år i palliativ fase.

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-terminerne 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 (14) 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 litteraturen

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 antagonist 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 (inklusive gengangere). Søgelister fra databaserne blev gennemgået og der blev udvalgt 79 (2016-søgning)+38 (2014-søgning)=117 potentielt relevante titler og/eller abstracts (inklusive gengangere), som eksklusiv gengangere udgjorde 69 studier. Af disse studier blev fire systematiske 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.

Vurdering af litteraturen:

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.

Formulering af anbefalinger er sket ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer.

Meta-analyser

Arbejdsgruppen har udført en række meta-analyser af effekt og bivirkninger ved methylaltreron til behandling af opioid induceret obstipationen. Til disse meta-analyser har vi anvendt estimerne præsenteret i et review af Siemens et al., 2016 (15), 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 estimer præsenteret i et Cochrane review af Candy et al., fra 2011(16) i det omfang, dette review har supplerende information, som ikke er indeholdt i reviewet af Siemens et al., 2016 (15).

I meta-analyserne har vi beregnet risiko-ratioer (RR) med 95% konfidensintervaller (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.

Litteraturgennemgang

Konventionelle laksantia

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?

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. laksantia i senna plus laktulose gruppen (9/51) versus co-danthramer 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 magnesium hydroxide plus paraffin-olie. Et andet studie viste, at en overvægt af deltagerne ikke kunne lide smagen af co-danthramer plus poloxamer. I det tredje 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 antagonist

2. Hvilken evidens er der for, at en opioid antagonist (methylnaltrexon, naloxegol, 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 en anden opioid antagonist?

Subkutan methylnaltrexon

I et systematisk review af **Siemens et al.** fra 2016 (15) (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 (15) 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 (16) 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 Siemens 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 (16) (Ia).

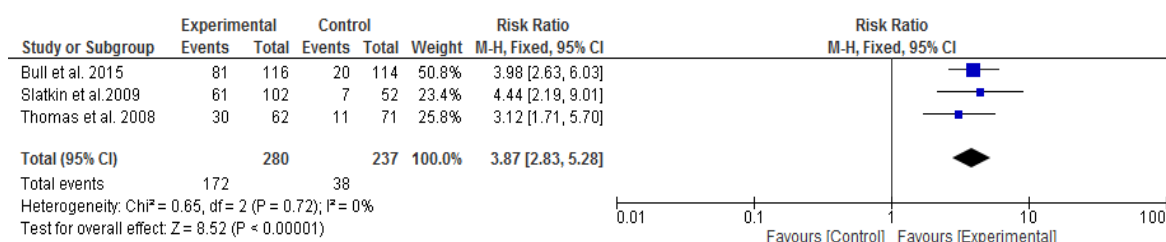
Denne konklusion er i overensstemmelse med konklusionerne i reviewet af Siemens et al, 2016 (15).

Effekt af subkutan methylalntrexon

På baggrund af estimerer rapporteret i det systematiske review af Siemens et al., 2016 og Candy et al., 2011 (15,16) 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 methylalntrexon 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 methylalntrexon, 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 (I²=0 %). Det beregnede fællestimat 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 methylalntrexon- 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 (15), 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 kardiovaskulært 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 (15).

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 (14) 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, 15-16), 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 (14).

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 (14) 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(16).

Sammenfatning:

Der er 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.

Anbefaling:

Fokuseret spørgsmål 1:

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?

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 (13)(1a) **A**.

2. Hvilken evidens er der for, at en opioid antagonist (methylnaltrexon, naloxegol, 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?

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 (15)(1a),(16)(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 (14)(1b) **B***.

Der er ikke identificeret studier, der har undersøgt effekten af opioid-antagonistene 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.

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).

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.

Redaktionel uafhængighed

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

Interessekonflikt

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

Referencer

1. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaendbogen (sidst opdateret august 2015). Oplysningerne er hentet i august 2016.
2. Hansen MB, Adsersen M, Grønvold M. Den danske Palliative Database: Årsrapport for 2015. København: DMCG-PAL 2016.
3. Eriksen E, Milberg A, Jaarsma T, Friedrichsen MJ. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition and Patient-Perceived Symptom Distress. J Palliativ Medicine 2015;vol 18 (7):585-92.
4. Potter J, Hami F, Bryan T, Ouigley C. Symptoms in 400 patients referred to Palliative Care Services: Prevalence and Patterns. Palliative Med 2003;17:310-14.

5. Anbefalinger for den palliative indsats. Sundhedsstyrelsen, 2011.
http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2011/SYB/Palliation/PalliativeIndsats_anbef.pdf (hentet august 2016).
6. Larkin PJ, Sykes N P, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JRG, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C, Zucco F, Zuurmond VWA. The Management of Constipation in Palliative Care: Clinical Practice Recommendations. *Palliative Med* 2008;22:796-807.
7. Librach SL, Bouvette M, De AC, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL et al. Consensus Recommendations for the Management of Constipation in Patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Man* 2010 Nov;40(5):761-73.
8. Kyle G. Constipation and Palliative Care – where are we now? *Int J Palliat Nurs* 2007 Jan;13(1):6-16.
9. McMillan SC. Presence and severity of constipation in hospice patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2002 Nov;19(6):426-30.
10. Tellervo J. Det snavsede dilemma. *Sygeplejersken* 2003;20-4.
11. Gerd Johnsen: Den optimale defækationsstilling giver succes. *Tidsskriftet Sygeplejersken* 2007;9.
12. Sykes NP. Constipation and diarrhea: Hanks, Cherny et al., ed. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (4th edition);2010:833-43.
13. 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 Cochrane Library* 2015, Issue 5.
14. Bader S, Weber M, Becker G. Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based. *A Systematic Literature Review. Der Schmerz* 2012; 26:568-586.
15. 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.
16. 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.
17. Bull J, Wellman C V, Israel R J, Barnett A C, Paterson C, Forbes W. 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 of Palliative Medicine* 2015; vol 18(7), 1-8.

- 18.Slatkin N, Thomas J, Lipman AG et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. J Support Oncol 2009;7:39-46.
- 19.Thomas J, Karver S, Cooney GA et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008;358:2332-2343.
- 20.Portenoy RK, Thomas J, Moehl Beatwright MI 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):458-468.
- 21.Bader S, Jaroslowski K, Blum HE, Becker G. Opioid-induced Constipation in Advanced Illness: Safety and Efficacy of Methylnaltrexone. Clin Med Insights Oncol 2011;5:201-204
- 22.Promedicin.dk. Oplysningerne er hentet august 2016.
- 23.Admezai 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 2011;26(1):50-60.
- 24.Chey W D, Webster L, Sostek M, Lapalainen J, Barker P N, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with non-cancer pain. N Engl J Med 2014;June 14:1-10. Downloaded from nejm.org.
- 25.Sundhedsstyrelsen. Implementering af Nationale kliniske retningslinjer. Håndbog med hjælpeværktøjer.
<https://www.sst.dk/da/nkr/~media/6784D55D6037426094CF2616C592047D.ashx> . Hentet december 2016.

Bilag

Bilag 1: Laksantia

Bilag 2: ROME III kriterier

Bilag 3: Inddeling og årsager til obstipation

Bilag 4: Den optimale defækationsstilling

Bilag 5: Patofysiologi

Bilag 6: Detaljeret søgestrategi

Bilag 7: Flowchart

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

Bilag 9: Checklister

Bilag 10: Evidenstabel

Bilag 11: Resumé