

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

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

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? <i>Anfør ++, + eller ÷.</i>	++
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? (<i>randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser</i>).	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? (<i>fx gavnlige, skadelige</i>).	Følgende outcomes er anført i de fem inkluderede studier: <u>Agra 1998</u> : defæktionsfri 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, udeblivelsesrate (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 sammenlignet med co-dantramer plus poloxamer. Således var der mindre brug af p.n. laksativa i senna plus laktulose gruppen (9/51) versus co-dantramer

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

	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	
	<p>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.</p> <p>Endvidere var der meget lidt overlap mellem hvilke laksativer, der blev undersøgt, hvorfor det heller ikke var muligt at foretage meta-analyser.</p>

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

Evalueringkriterier	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 effektive 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

	<p>7. CINAHL</p> <p>8. Databaser, som giver information om grå litteratur</p> <p>9. Conference proceedings</p> <p>10. National Health Service National Research Register</p> <p>Endvidere blev der håndsøgt referencelister.</p>
1.11 Var undersøgelseernes 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 undersøgelseerne	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 methylalntrexon 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? <i>(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).</i>	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? <i>(fx gavnlige, skadelige).</i>	Effekt på laksation, samt bivirkninger.
3.11 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? <i>(fx odds ratio?)</i>	Ja, p-værdier og 95 % CI (i meta-analyser for methylnaltrexon).
3.12 Er potentielle confoundre taget i betragtning? <i>(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).</i>	Nej. Der bliver kun inkluderet RCT studier i reviewet.
3.13 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? <i>(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).</i>	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? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i>	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 Heddal og Berit Johnsen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringkriterier	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 undersøgelseernes 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 methylaltrexon (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?	<p>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.</p> <p>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</p>

	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 methylaltrexon.
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 undersøgelseernes 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 undersøgelseerne	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? <i>Anfør ++, + eller ÷.</i>	+
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? (<i>randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser</i>).	RCT'er

<p>3.23 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?</p>	<p>Methylnaltrexon</p>
<p>3.24 Hvilke resultater (outcome) er anført? (fx gavnlige, skadelige).</p>	<p>Følgende outcomes er rapporteret:</p> <p><u>Objektive outcomes:</u></p> <p>Time to laxation</p> <p><u>Patientrapporterede outcomes:</u></p> <p>afføringsbesvær</p> <p><u>Global burden measures</u> (defineret som patientrapporterede outcomes, som direkte kvantificerer patientens "distress" og betydningen af opioid induceret obstipation på patientens daglige aktiviteter eller livskvalitet).</p> <p>Eksempelvis "constipation distress"</p> <p><u>Bivirkninger:</u></p> <p>Der er undersøgt for abdominalsmerter, kvalme, diarré, smerteforværring</p> <p><u>Resultater:</u></p> <p>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</p>

	<p>fire timer efter første dosis ved s.c. methylnaltrexon sammenlignet med placebo.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>3.25 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)</p>	<p>Ja, konfidensintervaller og p-værdier</p>
<p>3.26 Er potentielle confoundre taget i betragtning? (Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).</p>	<p>Nej</p>
<p>3.27 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? (køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).</p>	<p>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.</p>

<p>3.28 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i></p>	<p>Blandet</p>
<p>4. GENERELLE KOMMENTARER</p>	