

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

Conceptrichtlijn Obstipatie in de palliatieve fase

13 INHOUDSOPGAVE

14	Hoofdstuk 1 Inleiding.....	5
15	Hoofdstuk 2 Signalering en meetinstrumenten.....	10
16	Hoofdstuk 3 Diagnostiek.....	14
17	3.1 Anamnese.....	14
18	3.2 Lichamelijk onderzoek.....	16
19	3.3.1 Laboratoriumonderzoek.....	18
20	3.3.2 Beeldvormend onderzoek.....	21
21	Hoofdstuk 4 Voorlichting.....	25
22	Hoofdstuk 5 Organisatie van zorg.....	27
23	Hoofdstuk 6 Preventie.....	29
24	6.1 Inleiding.....	29
25	6.2 Preventie van niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie.....	29
26	6.3 Preventie van opioïdgeïnduceerde obstipatie.....	31
27	Hoofdstuk 7 Beleid bij symptomatische obstipatie.....	37
28	7.1 Inleiding.....	37
29	7.2 Behandeling van de oorzaak.....	37
30	7.3 Niet-medicamenteuze behandeling van symptomatische obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase.....	38
31	7.4 Behandeling van symptomatische obstipatie met laxantia.....	41
32	7.5 Behandeling van symptomatische obstipatie met opioïdantagonisten bij patiënten die opioïden gebruiken.....	57
33	7.6 Behandeling van fecale impactie bij patiënten in de palliatieve fase.....	66
34	7.7 Behandeling van obstipatie in de stervensfase.....	68
37	Bijlagen.....	70
38	Bijlage 1 Geldigheid.....	70
39	Bijlage 2 Algemene gegevens.....	71
40	Bijlage 3 Samenstelling werkgroep.....	72
41	Bijlage 4 Belangenverklaring.....	73
42	Bijlage 5 Methode.....	74
43	Bijlage 6 Zoekverantwoording.....	79
44	Bijlage 7 Evidence tabellen.....	111
45	Bijlage 8 Kennislacunes.....	134
46	Bijlage 9 Communicatie- en implementatieplan (concept).....	135
47	Bijlage 10 Afkortingen en begrippen.....	137
48	Bijlage 11 Nederlandse vertaling van de Bowel function index (BFI).....	138
49	Bijlage 12 Vezels in relatie tot voorkomen van obstipatie.....	139
50		

51 Voorwoord

52

53 Aanleiding

54 De herziening van de richtlijn obstipatie is onderdeel van het Meerjarenplan richtlijnen palliatieve zorg,
55 waarin 28 richtlijnen evidence-based worden herzien. In het Meerjarenplan richtlijnen palliatieve zorg
56 werken Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en Artsenfederatie KNMG aan actuele en
57 betrouwbare informatie in de vorm van richtlijnen voor zorgverleners in de palliatieve zorg voor onder
58 andere huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch-specialisten en verpleegkundigen. De
59 Agendacommissie adviseert daarbij over prioriteiten, (meerjaren) planning, wie de revisie ter hand
60 zou kunnen nemen. De Agendacommissie bestaat uit gemandateerde leden van de federatie KNMG,
61 NHG, IKNL, Patiëntenfederatie Nederland en V&VN. De Agendacommissie adviseert in overleg met
62 houders/eigenaren van richtlijnen ten aanzien van prioriteiten, (meerjaren) planning, wie de revisie ter
63 hand zou kunnen nemen.

64

65 De huidige richtlijn obstipatie stamt uit 2010 en is een consensus-based richtlijn. In een korte
66 inventarisatie door IKNL over prioritering van richtlijnen kwam naar voren dat de huidige richtlijn niet
67 meer actueel is. Bovendien voldoet de richtlijn niet meer aan de huidige methodologische eisen. In de
68 Agendacommissie Meerjarenplan Richtlijnen palliatieve zorg is op 3 oktober 2019 besloten dat de
69 herziening van de richtlijn obstipatie in de palliatieve fase in de eerste helft van 2020 zou worden
70 gestart. De NVMDL is gevraagd om het voorzitterschap op zich te nemen.

71

72 In maart 2020 is voor de huidige revisie een werkgroep samengesteld, waarvoor mandaat is
73 verkregen bij de relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen (zie [bijlage 2](#) en
74 [bijlage 3](#)). De huidige versie werd door de werkgroep vastgesteld op ([datum](#)) en ter autorisatie
75 aangeboden op ([datum](#)).

76

77 Doel

78 Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse
79 praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. De
80 richtlijn obstipatie geeft aanbevelingen over signalering, diagnostiek en behandeling van obstipatie bij
81 patiënten in de palliatieve fase en beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren.

82

83 Doelpopulatie

84 De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten in de palliatieve fase met obstipatie. De
85 palliatieve fase is hierbij gedefinieerd vanaf het moment dat genezing niet (meer) mogelijk is en het
86 zeker is dat de patiënt vroeger of later aan zijn of haar ziekte zal overlijden. Het kan daarbij zowel
87 gaan om de fase van ziektegerichte palliatie (met palliatieve systemische therapie) als om de fase
88 van uitsluitend symptoomgerichte palliatie.

89

90 Doelgroep

91 Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten in de
92 palliatieve fase met obstipatie, zoals huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, MDL-artsen,
93 internist-oncologen, apothekers, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, physician assistants
94 en diëtisten.

95

96 Werkwijze

97 De richtlijnwerkgroep is in september 2020 voor het eerst bijeengewees. Op basis van een eerste
98 inventarisatie van de knelpunten door de werkgroepleden is, met een enquête onder professionals
99 een digitale knelpunteninventarisatie gehouden. Na het versturen van de enquête hebben 106
100 professionals gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. De meest relevante
101 knelpunten (zie [bijlage 5](#)) zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen (zie [bijlage 6](#)).

102 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenenquête en overwegingen van de werkgroep zijn de
103 volgende onderwerpen uitgewerkt volgens de evidence-based methodiek: lichamelijk onderzoek,
104 aanvullend onderzoek, opioïd/niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie, preventie bij sondevoeding,
105 medicamenteuze behandeling bij opioïd/niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie en bijwerkingen van
106 diverse laxantia.
107

108 Bij de beantwoording van deze uitgangsvragen verzorgde een externe methodoloog het
109 literatuuronderzoek. Dit betrof het uitvoeren van een systematische literatuursearch, het kritisch
110 beoordelen van de literatuur en het verwerken van de literatuur in evidence tabellen. Daarnaast werd
111 door de methodoloog een concept met bijbehorende conclusies aangeleverd voor deze
112 uitgangsvragen. Vervolgens paste de werkgroep, na interne discussie met de methodoloog, de
113 concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overwegingen en aanbevelingen op.
114

115 De overige onderwerpen van de richtlijn zijn consensus-based herschreven. De werkgroepleden
116 raadpleegden de door hen zelf verzamelde relevante literatuur. Op basis hiervan hebben zij
117 overwegingen en aanbevelingen geschreven.
118

119 Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren
120 door de werkgroep geaccordeerd. De conceptrichtlijn is op (datum) ter becommentariëring
121 aangeboden aan de betrokken wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen. Alle
122 commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de
123 commentatoren is teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk
124 vastgesteld op (datum). Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/accordering gestuurd naar de betrokken
125 verenigingen ([bijlage 2](#), algemene gegevens).
126

127 **Hoofdstuk 1 Inleiding**

128

129 Definitie en criteria

130 Ondanks de hoge prevalentie bestaat er binnen de palliatieve zorg geen consensus over de definitie
131 van obstipatie. In de literatuur zijn verschillende definities in omloop. Dit maakt dat er grote verschillen
132 in prevalentie worden gerapporteerd en dat studies niet altijd goed te vergelijken zijn.

133

134 In een review van Clark et al. is er onderzoek gedaan naar het gebruik van verschillende criteria voor
135 obstipatie in onderzoek naar behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. Hierbij werd gezocht
136 naar zowel prospectieve als retrospectieve studies, waarbij diagnostische criteria voor
137 obstipatie werden beschreven.

138 Zij vonden twintig studies waarin verschillende diagnostische criteria voor obstipatie werden gebruikt.

139 Er zijn studies die alleen objectieve maten gebruiken en de subjectieve ervaring van patiënt niet
140 gebruiken. Van deze 20 studies maakte er maar 1 studie gebruik van self assessments om de
141 diagnose obstipatie te stellen.

142 Obstipatie is echter een symptoom en niet een ziekte. Het wordt door verschillende patiënten anders
143 ervaren en daarom is de subjectieve ervaring bij het definiëren van obstipatie van belang. Bovendien
144 zijn er grote interindividuele verschillen in 'normale' defecatiepatronen; het gaat bij obstipatie ook om
145 verandering van het voor die patiënt gebruikelijke defecatiepatroon.

146

147 De auteurs suggereren dan ook alert te zijn op vier verschillende domeinen:

- 148 1. voorgeschiedenis van obstipatie;
- 149 2. fysieke veranderingen die obstipatie veroorzaken dan wel verergeren (bijvoorbeeld cachexie,
150 immobiliteit, slechte orale intake en gebruik van anticholinergica en/of morfine);
- 151 3. subjectieve klachten (incomplete defecatie, gasvorming en snel vol gevoel);
- 152 4. objectieve veranderingen zoals frequentie en consistentie van ontlasting [Clark 2013].

153

154 Voor functionele obstipatie worden de Rome IV criteria gebruikt als definitie. Volgens deze criteria is
155 er sprake van functionele obstipatie wanneer ten minste twee van de volgende symptomen aanwezig
156 zijn:

- 157 • defecatiefrequentie \leq 2 per week;
- 158 • hard persen tijdens defecatie bij tenminste 25% van de defecaties;
- 159 • harde en/of keutelige defecatie (type 1 (losse harde keutels) of 2 (worstvormige, klonterige
160 ontlasting) volgens de Bristol Stoelgang Schaal, (zie figuur 1) bij tenminste 25% van de
161 defecaties;
- 162 • gevoel van incomplete defecatie bij tenminste 25% van de defecaties;
- 163 • gevoel van anorectale obstructie of blokkade bij tenminste 25% van de defecaties;
- 164 • digitale handelingen noodzakelijk om ontlasting te verwijderen bij tenminste 25% van de
165 defecaties.

166 De klachten moeten meer dan 6 maanden aanhouden zonder dat er een organisch oorzaak wordt
167 gevonden. In de Rome IV criteria wordt opioïd-geïnduceerde obstipatie als aparte entiteit beschreven,
168 waarbij er sprake is van nieuwe of toenemende klachten van obstipatie bij starten van of ophogen
169 van opioïden of bij een opioïdrotatie, waarbij de Rome IV criteria voor functionele obstipatie ook van
170 toepassing zijn [Lacy 2016].

171 De werkgroep is van mening dat de Rome IV criteria ook van toepassing zijn om de diagnose
172 obstipatie te stellen bij patiënten in de palliatieve fase. Het gebruik van de Bristol Stoelgang Schaal in
173 combinatie met een defecatedagboek kan behulpzaam zijn om defecatieproblemen en veranderingen
174 van de defecatie in kaart te brengen.





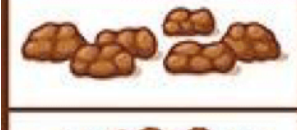


175 Een voorgeschiedenis met functionele obstipatie, andere aanwezige risicofactoren of een verandering
176 in ontlastingspatroon moet de zorgverlener alert maken en zorgen voor een laagdrempelige start van
177 preventie en/of behandeling. De tijdsduur zoals die genoemd wordt in de Rome IV criteria is hier niet
178 van belang.

179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191

Obstipatie kan leiden tot fecale impactie: indikking van ontlasting vindt meestal plaats in het rectum en of het sigmoid. Dit kan gepaard gaan met overloopdiarree. Verminderde mobiliteit en een verminderde aandranggevoel zijn risicofactoren.

De gevolgen van obstipatie zijn groot. Het kan gepaard gaan met klachten, zoals buikpijn, anale pijn, opgeblazen gevoel, gewichtsverlies, misselijkheid en braken, en tot complicaties, zoals fissuren, hemorroïden, periaanaal abces, ileus, blaasretentie en een delier. Daarnaast kan obstipatie gepaard gaan met angst, depressieve gevoelens en het vermijden van sociale contacten [Dhingra 2013, Hasson 2020].

De werkgroep is op basis van het bovenstaande van mening dat obstipatie gedefinieerd kan worden als een infrequente, moeizame passage van meestal harde ontlasting, veranderd ten opzichte van het voor die patient normale defecatiepatroon en gepaard gaande met klachten van de patiënt.

	Type 1: Losse harde keutels, zoals noten (moeilijk uit te scheiden)
	Type 2: Als een worst, maar klonterig
	Type 3: Als een worst, maar met barstjes aan de buitenkant
	Type 4: Als een worst of slang, glad en zacht
	Type 5: Zachte keutels met duidelijke randen (makkelijk uit te scheiden)
	Type 6: Zachte stukjes met gehavende randen, een papperige uitscheiding
	Type 7: Waterig, geen vaste stukjes. Helemaal vloeibaar

192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206

Figuur 1. Bristol Stoelgang Schaal

Prevalentie

De prevalentie van chronische idiopathische obstipatie in de algemene bevolking is 14%, waarbij obstipatie vaker voorkomt bij vrouwen, ouderen en patiënten met een lage sociaaleconomische status [Suarez 2011]. Onderzoek bij patiënten met kanker in de palliatieve fase toont aan dat de symptoomlast van obstipatie toeneemt in de maanden voor het overlijden [Clark 2012, Verkissen 2019].

Studies rapporteren een hoge prevalentie van obstipatie bij patiënten met verschillende aandoeningen in de palliatieve fase:

- 23-65% van de patiënten met kanker [Mercadante 2018, Solano 2006, Teunissen 2007];
- 26-42% van de patiënten met gevorderd hartfalen [Solano 2006, Rile 2017, Janssen 2008];
- 27-44% van de patiënten met COPD [Jansen 2008, Solano 2006];

- 207 • 28-70% van de patiënten met nierfalen [Janssen 2008, Solano 2006, Verkissen 2019].

208

209 Studies naar de prevalentie van obstipatie bij opioïden zijn heterogeen met betrekking tot de
210 onderzoekspopulatie, gebruikte definitie van obstipatie, de manier waarop bijwerkingen worden
211 beoordeeld en de gebruikte middelen. Een systematische review van meerdere studies die
212 bijwerkingen van opioïden rapporteerden bij opioïd-naïeve patiënten met kanker gerelateerde pijn liet
213 een prevalentie van obstipatie zien die uiteenliep van 5-97%. [Riley 2017]

214

215 Fysiologie en functie van het maagdarmstelsel

216 De resorptie, secretie, contractiliteit en motiliteit van het maagdarmstelsel staan onder controle van
217 het autonome zenuwstelsel, waarbij diverse neurotransmitters een rol spelen. De neurotransmitter
218 serotonine speelt een centrale rol bij de regulatie van darmperistaltiek en intestinale vocht- en
219 elektrolytsecretie. Wanneer voedsel of ontlasting de darm passeert, wordt
220 door enterochromaffine cellen serotonine afgegeven. De afgifte van serotonine stimuleert de secretie
221 van andere neurotransmitters zoals acetylcholine waardoor de peristaltiek wordt bevorderd door
222 middel van contractie van glad spierweefsel [De Groot 2010].

223 Er zijn twee verschillende contracties in de darm: circulaire, haustrende contracties, die zich niet of
224 nauwelijks voortplanten en nauwelijks effect hebben op voortstuwung van ontlasting, en
225 grove motorische golven, welke wel een grote voortstuwende kracht hebben. Gezonde personen
226 hebben 4-10 van deze contracties per etmaal, die vooral optreden bij het ontwaken. Bij een
227 normale defecatie wordt deze propulsieve kracht op gang gebracht en de endeldarm gevuld met als
228 gevolg aandrang. Hierna treedt semibewuste relaxatie op van de externe rectale sfincter. Druk vanuit
229 het middenrif en de buik (persen) ondersteunt de defecatie.

230 Op de myenterische en submucosale neuronen, interstitiële cellen van Cajal en de immuuncellen van
231 de lamina propria van de darm bevinden zich talrijke opioïdreceptoren. Er zijn drie
232 verschillende opioïdreceptoren: de μ -, δ -, en κ -receptoren. Deze receptoren beïnvloeden de secretie
233 van o.a. de neurotransmitter acetylcholine en hormoon Vasoactive Intestine Peptide (VIP) en spelen
234 een rol in stress-respons, immuniteit, analgesie, darmmotiliteit en autonome functies. Ten aanzien
235 van de darmmotiliteit zorgen acetylcholine en VIP respectievelijk voor bevorderen van de
236 contractiliteit en van de secretie van vocht in de darmen. Opioïden binden aan de μ -receptor,
237 waardoor de secretie van bovengenoemde neurotransmitters geremd wordt en spelen zo een
238 belangrijke rol bij het ontstaan van obstipatie [Farmer 2018].

239

240 Oorzaken en bijdragende factoren in de palliatieve fase

241 Obstipatie in de palliatieve fase is vaak multifactorieel bepaald. De oorzaken van obstipatie kunnen
242 worden ingedeeld in twee categorieën: primair en secundair. Daarbij kan primair nog onderverdeeld
243 worden in obstipatie met een normale transit time of met een vertraagde transit time.

244

245 Primaire oorzaken:

- 246 • verminderde inname van vezels of vocht;
- 247 • inactiviteit, zwakte en/of bedlegerigheid;
- 248 • het niet kunnen defeceren op een toilet of postool;
- 249 • gebrek aan privacy.

250

251 Secundaire oorzaken:

- 252 • preëxistent prikkelbaar darmsyndroom, chronische functionele obstipatie;
- 253 • maligniteit of paraneoplastische aandoening:
- 254 ○ obstructie of compressie van de darm door tumor;
- 255 ○ peritonitis carcinomatosa;
- 256 ○ fibrose na radiotherapie;
- 257 ○ paraneoplastische autonome disfunctie;

- 258 ○ compressie van het ruggenmerg, cauda equina of plexus lumbosacralis door tumor;
- 259 ○ hypercalciemie.
- 260 • neurologische aandoeningen: ziekte van Parkinson, multiple
- 261 sclerose en ALS, dementie, dwarslaesie bij niet-maligne oorzaak;
- 262 • hartfalen (oedeem van de darm);
- 263 • co-morbiditeit: sclerodermie, amyloïdose, hypothyreoïdie, hypokaliemie,
- 264 hypercalciemie;
- 265 • bijkomende aandoeningen: rectale pijn (anusfissuur, hemorroïden, perianaal
- 266 abces), buikpijn, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas;
- 267 • verklevingen na eerdere laparotomie;
- 268 • medicamenteus, o.a.:
- 269 ○ opioïden (inclusief loperamide/loperamide-oxide);
- 270 ○ middelen met anticholinerge (bij)werking: (tricyclische antidepressiva, fenothiazinen, anti-
- 271 Parkinsonmiddelen, spasmolytica, anticholinerge antihistaminica,
- 272 bijv. cyclizine, cinnarizine en prometazine;
- 273 ○ protonpompremmers;
- 274 ○ chemotherapeutica (m.n. vinca-alkaloïden);
- 275 ○ serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron, tropisetron);
- 276 ○ overige middelen: aluminium-, calcium- en ijzerverbindingen, anticonvulsiva
- 277 (gabapentine, pregabaline, lamotrigine), bètablokkers, verapamil, diltiazem.

278 Referenties

- 280 1. Clark K, Currow DC. Constipation in palliative care: What do we use as definitions and outcome
- 281 measures? *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(4):753–62.
- 282 2. Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care
- 283 population. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2012;43(6):993–1000.
- 284 3. Dhingra L, Shuk E, Grossman B, Strada A, Wald E, Portenoy A, et al. A qualitative study to
- 285 explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in
- 286 cancer patients with advanced disease. *Palliat Med.* 2013;27(5):447–56.
- 287 4. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, Ruggeri E, Del Vecchio S, De Giorgio R. Pathophysiology,
- 288 diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*
- 289 2018;3(3):203–12.
- 290 5. Groot de JWB, Peters FTM, Reyners AKL. Behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. *Ned*
- 291 *Tijdschr Geneesk.* 2010;154(49):2277–82.1
- 292 6. Hasson F, Muldrew D, Carduff E, Finucane A, Graham-Wisener L, Larkin P, et al. ‘Take more
- 293 laxatives was their answer to everything’: A qualitative exploration of the patient, carer and
- 294 healthcare professional experience of constipation in specialist palliative care. *Palliat Med.*
- 295 2020;34(8):1057–66.
- 296 7. Janssen DJA, Spruit MA, Wouters EFM, Schols JMGA. Daily symptom burden in end-stage
- 297 chronic organ failure: a systematic review. *Palliat Med* 2008
- 298 8. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders.
- 299 *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393-1407.
- 300 9. Mercadante S, Masedu F, Maltoni M, De Giovanni D, Montanari L, Pittureri C, et al. The
- 301 prevalence of constipation at admission and after 1 week of palliative care: a multi-center study.
- 302 *Curr Med Res Opin.* 2018;34(7):1187–92.
- 303 10. Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, Van Der Rijt CCD. A Systematic Review of
- 304 Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related
- 305 Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain.* 2015;16(10):935–46.
- 306 11. Riley JP, Beattie JM. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Hear Fail.*
- 307 2017;4(2):81–7.
- 308 12. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer,
- 309 AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom*
- 310 *Manage.* 2006;31(1):58–69.

- 311 13. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the
312 community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582–91.
- 313 14. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, Haes de HCJM, Voest EE, Graeff de A. Symptom
314 prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.*
315 2007;34(1):94-104.
- 316 15. Verkissen MN, Hjermsstad MJ, Belle van S, Kaasa S, Deliens L, Pardon K. Quality of life and
317 symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: Results from the
318 international European Palliative Care Cancer Symptom study. *PLoS One.* 2019;14(10):1–16.
319

CONCEPT

320 Hoofdstuk 2 Signalering en meetinstrumenten

321

322 **Uitgangsvraag:**

323 Hoe kan obstipatie in de palliatieve fase vroegtijdig gesignaleerd worden en welk meetinstrument kan
324 hier als ondersteuning voor gebruikt worden om de ernst van de klachten in kaart te brengen en het
325 effect van behandeling te vervolgen?

326

327 *Aanbevelingen*

- 328 • Inventariseer bij alle patiënten in de palliatieve fase regelmatig of er sprake is van obstipatie door
329 middel van een anamnese en verricht zo nodig lichamelijk onderzoek.
- 330 • Gebruik een meetinstrument om obstipatie tijdig te signaleren en het effect van behandeling te
331 evalueren. Maak hierbij bij voorkeur gebruik van de Bristol Stoelgang Schaal (BSS) danwel de
332 Bowel Function Index (BFI) bij gebruik van opioïden. De werkgroep raadt aan minstens twee keer
333 per week een evaluatie te verrichten. Adviseer hierbij zo nodig gebruik van de P.O.E.P app.
334 (www.knmp.nl/poep-app).
- 335 • Daarnaast zijn er alternatieve mogelijkheden om obstipatie klachten te evalueren zoals de
336 Patient Assessment of Constipation Symptoms vragenlijst (PAC-SYM) of het Utrecht Symptoom
337 Dagboek (USD).

338

339 **Methode:** consensus-based

340

341 **Literatuuronderzoek**

342 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

343

344 *Overwegingen*

345 In de literatuur worden verschillende meetinstrumenten beschreven die gebruikt kunnen worden om
346 de mate van obstipatie te beoordelen [Coffin 2011]. Geen van deze instrumenten is specifiek
347 ontwikkeld voor gebruik in de palliatieve fase.

348

349 In de praktijk wordt de Bristol Stoelgang Schaal (BSS) het meest gebruikt. De BSS is een kaart
350 waarbij ontlasting op basis van de consistentie in 7 categorieën wordt verdeeld (zie afbeelding 1).
351 Lewis onderzocht de responsiviteit van de BSS in een studie waarbij bij 66 vrijwilligers die behandeld
352 werden met senna of loperamide de relatie tussen de intestinale doorlooptijd, de frequentie, het
353 volume en de consistentie van de ontlasting werd onderzocht [Lewis 1997]. De resultaten lieten een
354 significante relatie zien tussen intestinale doorlooptijd en de defecatiefrequentie (Pearson's R 0.35,
355 $p=0.005$) en het volume van de ontlasting ($R = -0.44$, $p=0.001$) op baseline. De sterkste associatie
356 bestond tussen de intestinale doorlooptijd en de consistentie van de ontlasting, gemeten met behulp
357 van de BSC (Pearson's R -0.54 , $p<0.001$). Wanneer de vrijwilligers senna gebruikten werden de
358 intestinale doorlooptijd en de tijd tussen twee defecaties korter en namen de BSC score en het
359 volume van de ontlasting toe ($p<0.001$). Wanneer de vrijwilligers loperamide gebruikte werd het
360 tegenovergestelde effect gezien. Verandering in de intestinale doorlooptijd vanaf de basislijn
361 correleerde met verandering in ontlastingsfrequentie ($r = 0,41$, $P < 0,001$) en met verandering in
362 ontlastingsvolume ($r = -0,54$, $P < 0,001$) maar het beste met verandering in ontlastingsvorm ($r = -$
363 $0,65$, $P < 0,001$).

364

365 In een tweede studie door Saad werd de relatie tussen de intestinale doorlooptijd en de consistentie
366 van de ontlasting, gemeten met behulp van de BSS, onderzocht bij 46 patiënten met chronische
367 obstipatie [Saad 2010]. Hierbij voorspelde een score van < 3 op de BSC een vertraagde doorlooptijd
368 van de gehele darm (sensitiviteit 82-85%, specificiteit 82-83%, afhankelijk van de gebruikte
369 meetmethode) Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van de
370 BSS in de Nederlandse situatie. Voordelen van het gebruik van de BSS zijn dat het instrument door
371 patiënten zelf kan worden ingevuld en mede door de afbeeldingen eenvoudig in gebruik is. De BSS is

372 in het Nederlands beschikbaar ([Bristol Stoelgangsschaal / Bristol Stool Chart – Meetinstrumenten in de](#)
373 [zorg \(meetinstrumentenzorg.nl\)](#)). Een ander voordeel is dat de BSS ondertussen verkrijgbaar is in een
374 app en eenvoudig door patiënt is in te vullen en gedeeld kan worden met zijn of haar zorgverlener
375 ([www.knmp.nl/poep-app](#)). De app is nu alleen nog maar te installeren met behulp van een code. De
376 code is 4147.

377 Nadeel van het gebruik van de BSS is dat deze eenzijdig focust op de consistentie van de ontlasting,
378 waarbij er geen aandacht is voor de ernst van de klachten en/of de impact op kwaliteit van leven.
379

380 Het Constipation Scoring System (CSS) wordt ook regelmatig gebruikt in de literatuur om het
381 voorkomen en de ernst van obstipatie vast te stellen [Agachan 1996]. Deze vragenlijst bestaat uit acht
382 items (frequentie van de defecatie; moeizame of pijnlijke evacuatie van ontlasting; onvolledigheid van
383 de defecatie; buikpijn; tijd nodig per defecatie poging; type van ondersteuning; aantal niet succesvolle
384 pogingen tot evacuatie per 24 uur; aantal jaren obstipatie in de voorgeschiedenis). De totale score
385 kan variëren van 0 tot 30, waarbij een score > 15 wijst op obstipatie. Er is beperkt onderzoek verricht
386 naar de validiteit, responsiviteit en betrouwbaarheid van de CSS. De CSS is ontwikkeld in een studie
387 van 232 patiënten met chronische obstipatie die werden verwezen voor nadere diagnostiek [Agachan
388 1996]. Bij alle patiënten werden klachten uitgevraagd door middel van een gestandaardiseerde
389 vragenlijst, vond lichamelijk onderzoek plaats en aanvullend onderzoek in de vorm van anoscopie,
390 proctosigmoïdoscopie, EMG, anale manometrie, cinedefecografie (CD) en bepaling van de colon
391 passagetijd. Vragen van de gestandaardiseerde vragenlijst die significant correleerden met
392 uitkomsten van aanvullend onderzoek werden geselecteerd en opgenomen in de CSS. Vervolgens
393 werd de CSS onderzocht in een validatiecohort van 50 patiënten met obstipatie en 50 patiënten
394 zonder obstipatie. De score op de CSS voorspelde hierbij in 97% van de gevallen de aanwezigheid
395 van obstipatie. Er zijn geen gegevens over het gebruik van de CSS in de Nederlandse situatie, en er
396 is geen Nederlandse vertaling beschikbaar. Daarom is deze vragenlijst niet goed bruikbaar in de
397 Nederlandse praktijk
398

399 De Constipation Assessment Scale (CAS) is een schaal die ontwikkeld is voor gebruik door
400 oncologieverpleegkundigen werkzaam in verschillende settings en kan worden gebruikt om de
401 aanwezigheid en ernst van obstipatie vast te stellen. Het invullen van de CAS kost enkele minuten.
402 De validiteit van de CAS is onderzocht in een kleine studie waarbij 32 patiënten met een maligniteit
403 die behandeld werden met vinca alkaloiden of morfine gebruikten, vergeleken werden met 32
404 gezonde vrijwilligers. In dezelfde studie werd de test-hertest betrouwbaarheid onderzocht in een
405 groep van zestien gezonde vrijwilligers. Hierbij werd een significant verschil met betrekking tot de
406 score op de CAS gevonden tussen patiënten en de controlegroep, een redelijke interne consistentie
407 (Cronbach's $\alpha=0.70$) en een goede test-hertest betrouwbaarheid (Pearson $r=0.98$) [McMillan 1989].
408 De CAS is niet onderzocht in de Nederlandse situatie en er is geen Nederlandse vertaling
409 beschikbaar. Daarom is deze schaal niet goed bruikbaar in de Nederlandse praktijk.

410 Om opioïd-geïnduceerde obstipatie te signaleren en het effect van behandeling te evalueren werd in
411 een recente Delphi studie, waarbij 46 experts op het gebied van opioïd-geïnduceerde obstipatie
412 waren betrokken, het gebruik van de Bowel Function Index (BFI) in de dagelijkse praktijk aanbevolen
413 [Sarrió 2021]. De BFI is een korte, vragenlijst die ontwikkeld is om het effect van behandeling te
414 evalueren. De BFI wordt door een zorgverlener afgenomen en bestaat uit drie items: 1) het gemak
415 waarmee defecatie plaatsvindt, 2) gevoel van onvolledige lediging en 3) het gevoel geobstipeerd te
416 zijn in de zeven dagen voor afname van de vragenlijst. Elk item wordt door de patiënt gescoord op
417 een schaal van 0 (afwezig) tot 100 (zeer ernstig). Vervolgens wordt een gemiddelde score van deze
418 drie items berekend [Ducrotté 2012]. Een verandering van de score op de BFI van 12 punten of meer
419 is geassocieerd met een klinisch relevant verschil in de mate van obstipatie. De psychometrische
420 eigenschappen van de BFI werden onderzocht in een grote studie waarbij gebruik gemaakt werd van
421 data uit drie eerdere gerandomiseerde, dubbelblinde studies met in totaal 985 patiënten waarin
422 behandeling met oxycodon met verlengde afgifte met en zonder naloxon met verlengde afgifte werd
423 vergeleken [Rentz 2009]. Aan deze studies namen patiënten met ernstige chronische pijn deel. Een

424 klein deel van deze patiënten (2.5% in een van de drie studies) had een maligniteit. De resultaten van
425 deze studie laten een goede interne consistentie (Cronbach's alpha > 0.7, range 0.87-0.91) en test-
426 hertest betrouwbaarheid zien. Deze resultaten werden bevestigd in een tweede validatie studie
427 waaraan 131 patiënten uit verschillende Europese landen deelnamen [Rentz 2011]. De BFI is in het
428 Nederlands vertaald in het kader van wetenschappelijk onderzoek (zie [bijlage 11](#)) [Neeffes 2014].
429 Een andere vragenlijst die ontwikkeld is om het optreden en de ernst van opioïd –geïnduceerde
430 obstipatie in kaart te brengen is de Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM)
431 vragenlijst. De PAC-SYM is een vragenlijst die bestaat uit twaalf vragen over de aanwezigheid van
432 aan obstipatie gerelateerde klachten gedurende de zeven dagen voorafgaand aan afname van de
433 vragenlijst (stoelgang, abdominale en rectale symptomen), die op een Likert schaal van 0-4 gescoord
434 worden [Slappendel 2006]. De psychometrische eigenschappen van de PAC-SYM zijn beschreven in
435 een cohort van 680 volwassen patiënten met chronische lage rugpijn die ofwel fentanyl transdermaal
436 (n=338), ofwel oraal morfine SR (n=342) gebruikten. Hierbij werd een goede validiteit, responsiviteit
437 en betrouwbaarheid aangetoond [Slappendel 2006]. Het voordeel van de PAC-SYM is dat deze door
438 de patiënt zelf kan worden ingevuld. Het relatief grote aantal vragen maakt de PAC-SYM in
439 vergelijking met de BFI minder praktisch in gebruik. Een Nederlandse versie van de PAC-SYM is
440 online beschikbaar; wel dient de gebruiker zich te registreren ([https://eprovide.mapi-
441 trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-symptoms#basic_description](https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-symptoms#basic_description)).
442 De Patient Assessment of Constipation-Quality of Life Questionnaire (PAC-QoL) is ontwikkeld om
443 complementair aan de PAC-SYM gebruikt te worden, en brengt de invloed van obstipatie op het
444 dagelijks functioneren in kaart [Marquis 2005]. De PAC-QoL kan ook in combinatie met een andere
445 vragenlijst zoals de BFI gebruikt worden. In totaal heeft deze vragenlijst 28 items. De PAC-QoL kan
446 door de patiënt zelf worden ingevuld. De Nederlandse versie van deze vragenlijst kan na registratie
447 worden gedownload op [https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-
448 constipation-quality-of-life-questionnaire#basic_description](https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-quality-of-life-questionnaire#basic_description).
449 Naast vragenlijsten die specifiek zijn gericht op het in kaart brengen van de mate van obstipatie kan
450 ook het Utrecht Symptoom Dagboek (USD) gebruikt worden om problemen met de ontlasting
451 vroegtijdig te signaleren en te vervolgen. Met behulp van de USD worden twaalf symptomen in kaart
452 gebracht en kunnen deze over de tijd worden vervolgd. Het USD vraagt echter niet specifiek naar
453 obstipatie, maar naar een verstoord ontlastingspatroon. Het USD is geschikt voor zelfrapportage, is
454 gevalideerd in de Nederlandse setting en wordt in de praktijk veel toegepast [van der Baan 2020].
455

456 *Conclusie*

457 Obstipatie is een veelvoorkomend en vaak ondergediagnosticeerd probleem in de palliatieve fase
458 waarbij de gevolgen voor het lichamelijk, maar ook psychisch en sociaal functioneren groot kunnen
459 zijn. Bij de signalering staan een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek centraal. Het gebruik
460 van een meetinstrument kan hierbij ondersteunend zijn en kan ook helpen om het effect van
461 behandeling te evalueren.

462 Op basis van resultaten van bovenstaand literatuuronderzoek kan geen eenduidige voorkeur worden
463 aangegeven voor het gebruik van een specifiek meetinstrument. Bij de keuze voor een
464 meetinstrument zullen naast de psychometrische eigenschappen ook praktische overwegingen zwaar
465 wegen. De volgende aspecten kunnen hierin worden meegenomen:

- 466 • de toepasbaarheid in de dagelijkse praktijk (eenvoud in het gebruik; lengte van de vragenlijst;
467 afname door middel van een vragenlijst, afbeeldingen of met behulp van een app);
- 468 • de lokale ervaring met specifieke meetinstrumenten;
- 469 • het doel waarvoor de vragenlijst worden afgenomen (bijvoorbeeld screening, beoordelen van
470 effect van behandeling van obstipatie, of het in kaart brengen van de impact van obstipatie op
471 kwaliteit van leven met behulp van de PAC-QOL);
- 472 • de mogelijkheid tot en wenselijkheid van zelfrapportage door patiënten;
- 473 • de wens om obstipatie als specifieke klacht in kaart te brengen en te vervolgen, of de keuze om
474 meerdere klachten tegelijkertijd in kaart te brengen. Bij dit laatste is het gebruik van de USD te
475 overwegen.

476 De werkgroep beveelt op basis van het beschikbare wetenschappelijk onderzoek, klinische ervaring,
477 beperkte belasting voor patiënten en praktische argumenten de BSC aan, en de BFI voor patiënten
478 met (risico op) opioïdgeïnduceerde obstipatie. Deze zijn het meest bruikbaar om in de dagelijkse
479 praktijk, obstipatie in de palliatieve fase vroegtijdig op te sporen en het effect van behandeling te
480 evalueren.

481

482 Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor wanneer en hoe vaak een meetinstrument in de
483 palliatieve fase gebruikt zou moeten worden. Omdat obstipatie veel voorkomt, vaak lastig te
484 behandelen is als het laat wordt onderkend en grote impact kan hebben op de kwaliteit van leven, is
485 de werkgroep van mening dat bij iedere patiënt in de palliatieve fase regelmatig moet worden
486 gemonitord op het voorkomen van obstipatie, bij voorkeur minimaal twee keer per week.

487

488 **Referenties**

- 489 1. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify
490 evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(6):681-5.
- 491 2. Baan van der FH, Koldenhof JJ, de Nijs EJ, Echteld MA, Zweers D, Hesselmann GM, et al.
492 Validation of the Dutch version of the Edmonton Symptom Assessment System. *Cancer Med*.
493 2020;9(17):6111-21.
- 494 3. Coffin B, Caussé C. Constipation assessment scales in adults: A literature review including the
495 new Bowel Function Index. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(5):601-13.
- 496 4. Ducrotté P, Caussé C. The bowel function index: A new validated scale for assessing opioid-
497 induced constipation. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(3):457-66.
- 498 5. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J*
499 *Gastroenterol*. 1997;32(9):920-4.
- 500 6. Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of
501 the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol*.
502 2005;40(5):540-51.
- 503 7. McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale.
504 1989;12(3):183-8.
- 505 8. Neefjes ECW, Vorst van der MJDL, Boddarts MSA, Zuurmond WWA, Vliet van der HJ, Beeker
506 A, et al. Clinical evaluation of the efficacy of methylnaltrexone in resolving constipation induced by
507 different opioid subtypes combined with laboratory analysis of immunomodulatory and
508 antiangiogenic effects of methylnaltrexone. *BMC Palliat Care*. 2014;13(1):1-7.
- 509 9. Rentz AM, Hanswijck de Jonge van P, Leyendecker P, Hopp M. Observational, nonintervention,
510 multicenter study for validation of the Bowel Function Index for constipation in European
511 countries. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):35-44.
- 512 10. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function index to
513 detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ*. 2009;12(4):371-
514 83.
- 515 11. Saad RJ, Rao SSC, Koch KL, Kuo B, Parkman HP, McCallum RW, et al. Do stool form and
516 frequency correlate with whole-gut and colonic transit results from a multicenter study in
517 constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):403-11.
- 518 12. Sarrió RG, Calsina-Berna A, Garcia AG, Esparza-Miñana JM, Ferrer EF, Roldan RMV, et al.
519 Delphi consensus on strategies in the management of opioid-induced constipation in cancer
520 patients. *BMC Palliat Care*. 2021;20(1):1-8.
- 521 13. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for
522 opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2006;10(3):209.

523 Hoofdstuk 3 Diagnostiek

524

525 3.1 Anamnese

526

527 **Uitgangsvraag:**

528 Hoe wordt de anamnese afgenomen bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie?

529

530 *Aanbevelingen*

531 Bij patiënten in de palliatieve fase:

- 532 • Vraag regelmatig naar het ontlastingspatroon.
- 533 • Neem bij verdenking op obstipatie een goede anamnese af. Vraag daarbij naar:
 - 534 ○ voorgeschiedenis van obstipatie, buikklachten, buikoperaties;
 - 535 ○ klachten duidend op obstipatie;
 - 536 ○ mate van symptoomlast/ernst van de klachten;
 - 537 ○ uitlokkende factoren van obstipatie;
 - 538 ○ verbeterende factoren van obstipatie;
 - 539 ○ gebruik van medicatie;
 - 540 ○ beleid tot nu toe en het effect daarvan;
 - 541 ○ psychosociale en existentiële factoren.

542

543 **Methode:** consensus-based

544

545 **Literatuuronderzoek**

546 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

547

548 *Overwegingen*

549 Er is geen literatuur gevonden specifiek voor de onderbouwing van de anamnese van patiënten in de palliatieve fase met obstipatie. Wel wordt in meerdere artikelen de anamnese inhoudelijk beschreven.

551 Uit het onderzoek van Johanson komt naar voren dat persen bij defecatie, gasvorming en harde ontlasting het meest frequent voorkomen als klacht (respectievelijk bij 79%, 74% en 71%); ander veel voorkomende symptomen zijn opgeblazen gevoel, buikklachten, minder frequente defecatie, gevoel van onvolledige lediging, rectale pijn en urgeklachten [Johanson 2007].

555 In de palliatieve fase is het zinvol regelmatig navraag te doen naar klachten van obstipatie.

556 Larkin geeft aan dat alle patiënten met een gevorderde maligniteit frequent naar het defecatiepatroon moet worden gevraagd [Larkin 2018]. Er wordt geen frequentie aangegeven. De werkgroep is van mening dat het aanbeveling verdient ten minste twee keer per week naar obstipatie klachten te vragen.

560 In een fase van toenemende afhankelijkheid of bedlegerigheid kan obstipatie leiden tot ontluisterende situaties. De werkgroep is van mening dat bij de anamnese ook aan deze aspecten aandacht moet worden besteed.

563

564 De werkgroep is van mening dat het aanbeveling verdient om bij patiënten in de palliatieve fase regelmatig te vragen naar het ontlastingspatroon. Bij verdenking op obstipatie wordt een goede anamnese afgenomen. Dit is de basis voor de diagnose obstipatie. Het is weinig belastend voor de patiënt.

568

569 Een goede anamnese bij obstipatie bestaat uit het vragen naar:

- 570 • voorgeschiedenis van obstipatie, buikklachten, buikoperaties;
- 571 • klachten duidend op obstipatie: persen bij defecatie, gasvorming, harde ontlasting, buikklachten (pijn, opgezette buik), frequentie (laatste defecatie, vergelijking met voorheen),

572

- 573 gevoel van onvolledige lediging, rectale pijn, loze aandrang, urge, incontinentie, harde, brijige of
574 juist dunne ontlasting, bijmenging van bloed of slijm, handmatig verwijderen van ontlasting;
- 575 • mate van symptoomlast/ernst van de klachten:
 - 576 ○ het verloop en de duur van de klachten;
 - 577 ○ hoe lang bestaan de klachten die bij obstipatie horen al (uren/dagen/weken)?
 - 578 ○ zijn deze klachten altijd aanwezig, altijd even erg en hoe lang houden de klachten meestal
 - 579 ○ aan?
 - 580 ○ wanneer is er voor de laatste keer ontlasting en urineproductie geweest?
 - 581 • uitlokkende factoren van obstipatie (zie inleiding):
 - 582 ○ waardoor ontstaan de klachten of worden ze erger? Denk aan behandeling, gebrek aan
 - 583 privacy, medicijngebruik, drukte, andere lichamelijke klachten als urine-incontinentie of kleine
 - 584 beetjes plassen bij blaasretentie, conditie (bedlegerig), anorexie.
 - 585 • verbeterende factoren van obstipatie:
 - 586 ○ waardoor verminderen de klachten of verdwijnen ze?
 - 587 Denk aan goede toiletgang, privacy, frisse lucht, aangepast toilet/postoel, goede houding,
 - 588 massage van de buik, ontspanning, voldoende vocht en vezels, lichaamsbeweging,
 - 589 voorlichting.
 - 590 • gebruik van medicatie;
 - 591 • beleid tot nu toe:
 - 592 ○ wat is geprobeerd om de obstipatie te verminderen en wat is het effect daarvan?
 - 593 ○ welke behandeling en zorg worden nu nog gegeven?
 - 594 ○ worden er laxemiddelen gebruikt? Zo ja, in welke dosering en wat is het resultaat?
 - 595 • psychosociaal en spiritualiteit:
 - 596 ○ hoe is de stemming (bijv. angstig, verdrietig, blij, somber, wanhopig)?
 - 597 ○ ervaart de patiënt voldoende steun (uit omgeving)?
 - 598 ○ welke betekenis wordt aan de obstipatie gegeven? Denk aan schaamte, teken van
 - 599 ○ naderend sterven, gevoel van afhankelijkheid of machteloosheid, gevolgen voor kwaliteit
 - 600 van leven; angst/stress rondom defecatie.

601

602 Referenties

- 603 1. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective.
604 Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(5):599-608.
- 605 2. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO
606 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
607 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(4):IV111-IV125.

608 **3.2 Lichamelijk onderzoek**

609

610 **Uitgangsvraag:**

611 Waar wordt op gelet bij het lichamelijk onderzoek bij een patiënt in de palliatieve fase met (verdenking
612 op) obstipatie?

613

614 *Aanbevelingen*

615 Verricht een volledig lichamelijk onderzoek van de buik en perianale regio bij verdenking op
616 obstipatie. Besteed daarbij aandacht aan:

- 617 • Mobiliteit en mogelijkheid om een ontspannen houding op het toilet te kunnen aannemen;
- 618 • Inspectie, auscultatie, percussie en palpatie van de buik;
- 619 • Inspectie van de anus en perianale regio en een rectaal toucher;
- 620 • Zo nodig neurologisch onderzoek en aandacht voor de mentale status.

621

622 **Methode:** evidence-based

623

624 **Literatuuronderzoek**

625 Onderzoeksvraag

626 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
627 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

628

629 Wat zijn de voor- en nadelen van lichamelijk onderzoek ten opzichte van alleen zelfrapportage?

630

P: Patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie

I: Lichamelijk onderzoek

C: Zelfrapportage

O: Diagnostische accuratesse, patiënttevredenheid, negatieve consequenties van het
631 lichamelijke onderzoek, kosten

631

632 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

633 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library gezocht naar
634 wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 157 resultaten op. De volledige
635 zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

636 In- en exclusiecriteria

637 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
638 als volgt:

- 639 • RCT's, controlled clinical trials (CCT's) en observationele studies;
- 640 • Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie;
- 641 • De experimentele interventie bestaat uit lichamelijk onderzoek;
- 642 • De controle interventie bestaat uit zelfrapportage;
- 643 • De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

644

645 Literatuur is geëxcludeerd wanneer er geen kwalitatieve data werd gepresenteerd en wanneer er
646 geen vergelijking tussen de verschillende diagnostische middelen was uitgevoerd.

647 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
648 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden zeven referenties geïnccludeerd
649 voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn
650 geen studies definitief geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in [bijlage 6](#) is de
651 reden voor exclusie van zeven referenties toegelicht.

652

653 **Resultaten**

654 Het literatuuronderzoek identificeerde geen enkele relevante gerandomiseerde, gecontroleerde of
655 observationele studie die de diagnostische waarde van lichamenlijk onderzoek ten opzichte van alleen
656 zelfrapportage evalueerde bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie.

657

658 **Conclusie**

Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin de voor en nadelen van lichamenlijk onderzoek zijn onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie.
-----------------------	---

659

660 **Overwegingen**

661 Het lichamenlijk onderzoek levert geen bijdrage aan de diagnose obstipatie. Deze wordt op basis van
662 de anamnese gesteld aan de hand van de Rome IV criteria. Het lichamenlijk onderzoek kan wel
663 bijdragen aan het vaststellen van de ernst, de gevolgen en complicaties en de mogelijke oorzaken
664 van obstipatie.

665 Het lichamenlijk onderzoek en zeker het rectaal toucher kan enige belasting voor de patiënt met zich
666 meebrengen. De mogelijke winst door het verrichten van een lichamenlijk onderzoek bij patiënten met
667 obstipatie weegt echter zeker op tegen de belasting ervan [Larkin 2018].

668 Bij het lichamenlijk onderzoek wordt specifiek aandacht besteed aan het onderzoek van de buik en de
669 peri-anale regio [Larkin 2018]:

- 670 • algemeen aandacht voor de mobiliteit (gang/beweeglijkheid), mogelijkheid om een ontspannen
671 houding op het toilet te kunnen aannemen;
- 672 • buik:
 - 673 ○ inspectie (buikomvang, littekens, zichtbare peristaltiek, verstreken navel);
 - 674 ○ auscultatie [Moll van Charante 2011] (afwezige peristaltiek passend bij paralytische ileus,
675 hoog klinkende peristaltiek met eventueel gootsteengeruisen passend bij een mechanische
676 ileus, of een combinatie hiervan);
 - 677 ○ percussie [Schipper 2001] (gedempte percussie of verschuivende demping (“shifting
678 dullness” en uitgezette, bij percussie gedempt klinkende flanken (minder specifiek, maar wel
679 sensitievere parameters) bij ascites, gedempte percussie tot aan de navel bij urineretentie,
680 hypertympanie bij veel lucht in de darmen);
 - 681 ○ palpatie (druk- of loslaatpijn, tumor, feces).
- 682 • perianale regio:
 - 683 ○ inspectie van de anus en perianale regio (fissura ani, hemorroiden, huiduitslag);
 - 684 ○ rectaal toucher (fecale impactie, tumorgroei, inwendige hemorroiden).

685 Bij verdenking op neurologische problematiek wordt een volledig neurologisch onderzoek verricht.
686 Verder wordt de mentale status beoordeeld, waarbij met name wordt gelet op onrust, sufheid,
687 verwardheid, stemming en cognitief functioneren [Larkin 2018].

688

689 **Referenties**

- 690 1. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI. ESMO
691 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
692 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(4):IV111-IV125.
- 693 2. Moll van Charante EP, Jongh de TOH. Auscultatie van de buik. Ned Tijdschr Geneeskd.
694 2011;155:A2657.
- 695 3. Schipper HG, Godfried MH. Fysische diagnostiek – ascites. Ned Tijdschr Geneeskd.
696 2001;145(6):260-4.

697 **3.3.1 Laboratoriumonderzoek**

698

699 **Uitgangsvraag:**

700 Wat is de bijdrage van laboratoriumonderzoek bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie?

701

702 *Aanbevelingen*

703 Verricht alleen laboratoriumonderzoek bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie als er
704 aanwijzingen zijn voor een behandelbare oorzaak (met name hypercalciëmie en hypothyreoïdie).

705

706 **Methode:** evidence-based

707

708 **Literatuuronderzoek**

709 Onderzoeksvraag

710 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
711 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

712

713 Wat zijn de voor- en nadelen van laboratoriumonderzoek ten opzichte van alleen zelfrapportage?

714

- P: Patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie
I: Laboratoriumonderzoek (calcium (hypercalciëmie) en schildklierfunctie (hypothyreoïdie))
C: Zelfrapportage
O: Diagnostische accuratesse, patiënttevredenheid, negatieve consequenties van het laboratoriumonderzoek, kosten

715

716 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

717 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library gezocht naar
718 wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 157 resultaten op. De volledige
719 zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

720

721 In- en exclusiecriteria

722 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
723 als volgt:

724

- RCT's, controlled clinical trials (CCT's) en observationele studies;
- Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie;
- De interventie bestaat uit bloedonderzoek (calcium (hypercalciëmie) of schildklierfunctie (hypothyreoïdie));
- De controle interventie bestaat uit zelfrapportage;
- De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

729

730
731 Literatuur is geëxcludeerd wanneer er geen kwalitatieve data werd gepresenteerd en wanneer er
732 geen vergelijking tussen de verschillende diagnostische middelen was uitgevoerd.

733

734 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
735 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden zeven referenties geïncludeerd
736 voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst is
737 geen enkele studie definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in [bijlage 6](#) is
738 de reden voor exclusie van zeven referenties toegelicht.

739

740 **Resultaten**

741 De literatuurzoektocht identificeerde geen enkele relevante gerandomiseerde, gecontroleerde of
742 observationele studie die de meerwaarde van bloedonderzoek ten opzichte van alleen zelfrapportage
743 evalueerde bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie.

744
745

Conclusie

Geen GRADE

Er zijn geen studies gevonden waarin de voor en nadelen van standaard bloedonderzoek (calcium en schildklier) zijn onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie.

746

Overwegingen

747
748 Aanvullend onderzoek kan verricht worden om behandelbare oorzaken aan te tonen bij patiënten in
749 de palliatieve fase met obstipatie. Het is de vraag of dit standaard moet gebeuren of alleen als erop
750 basis van voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek redenen zijn om aan een specifieke
751 behandelbare oorzaak te denken. Daar kan met name gedacht worden aan hypercalciemie of een
752 hypothyreoïdie .

753 Hypercalciemie komt bij 30% van de patiënten met kanker voor, vaak in een gevorderd stadium
754 (IV) van de ziekte en voorspelt een slechte prognose (max 2-3 maanden). Het wordt het meest gezien
755 bij longcarcinoom, multipel myeloom, niercelcarcinoom, mammacarcinoom en colorectaal
756 carcinoom. Minder frequent wordt het gezien bij hoofdhalstumoren, oesofaguscarcinoom, melanoom,
757 cervix en blaascarcinoom. In 1/3e van de gevallen ligt de hypercalciemie niet ten grondslag aan de
758 tumor maar is er een andere primaire oorzaak. De meest voorkomende symptomen van
759 hypercalciemie zijn polydipsie en polyurie, misselijkheid en braken. Bij ernstige hypercalciemie wordt
760 obstipatie gezien en er is dan vaak altijd sprake van dehydratie [Zagzag 2018, Goldner 2016].
761 Raadpleeg zo nodig de [richtlijn 'Hypercalciemie'](#) [IKNL 2010].

762 Voor het voorkomen van een hypothyreoïdie bij patiënten in de palliatieve fase is geen literatuur
763 gevonden.

764

765 In een Delphi studie wordt door experts aangegeven dat er weinig bewijs is voor aanvullend
766 onderzoek, maar men is desondanks van mening dat het wel zinvol is om glucose, serum calcium en
767 TSH te bepalen. De aanbeveling is sterk en er is 100% overeenstemming [Serra 2020]. Ook Sobrado
768 geeft in zijn studie aan dat laboratoriumonderzoek alleen is geïndiceerd bij specifieke klinisch
769 verdenking [Sobrado 2018]. Volgens de werkgroep is er geen relatie tussen obstipatie en verhoogde
770 glucose waarden. Derhalve adviseren wij dit niet. Deze studies zijn overigens niet specifiek gericht op
771 patiënten in de palliatieve fase.

772 Larkin geeft aan dat patiënten met een gevorderde maligniteit en obstipatie én een klinische
773 verdenking op hypercalciemie of schildklierproblematiek het serumcalcium of schildklierfunctie
774 bepaald kan worden [Larkin 2018].

775 De werkgroep is van mening dat er geen bewijs is dat routinematig labonderzoek nuttig is bij
776 patiënten in de palliatieve fase met obstipatie. Laboratoriumonderzoek is duur en belastend voor
777 patiënten.

778 De werkgroep is van mening dat er bij obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase alleen gericht
779 laboratoriumonderzoek verricht moet worden als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- 780 • Er zijn op basis van de voorgeschiedenis, diagnose en/of op basis van anamnese en lichamelijk
781 onderzoek aanwijzingen voor een specifieke oorzaak van de obstipatie;
- 782 • De oorzaak is behandelbaar, mede in het licht van de wens en de levensverwachting van de
783 patiënt.

784

Referenties

- 786 1. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. J Oncol Pract. 2016;12(5):426-32.
- 787 2. IKNL. Richtlijn 'Hypercalciemie'. 2010. Available at: <https://www.pallialine.nl/hypercalciemie>.
- 788 3. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpiá D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI, ESMO
789 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
790 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(4):IV111-IV125.
- 791 4. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, Hungin APS, Layer P, Mendive
792 JM, Pfeifer J, Rogler G, Scott SM, Simrén M, Whorwell P. The Functional Constipation Guidelines

- 793 Working Group. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional
794 constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13762.
- 795 5. Sobrado WC, Neto IJFC, Pinto RA, Sobrado LF, Nahas SC, Ceconello I. Diagnosis and
796 treatment of constipation: a clinical update based on the Rome IV criteria. *Coloproctol.*
797 2018;38(2):137-144
- 798 6. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and
799 treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):377-386.

CONCEPT

800 3.3.2 Beeldvormend onderzoek

801

802 **Uitgangsvraag:**

803 Draagt beeldvorming (buikoverzichtsfoto of CT abdomen) bij aan de diagnose obstipatie bij patiënten
804 in de palliatieve fase?

805

806 *Aanbevelingen*

- 807 • Het maken van een buikoverzichtsfoto of CT-abdomen voor het stellen van de diagnose
- 808 obstipatie in de palliatieve fase wordt niet aanbevolen.
- 809 • Overweeg alleen een CT-abdomen bij verdenking op complicaties van obstipatie, zoals een ileus
- 810 of een perforatie, maar verricht deze alleen als het therapeutische consequenties heeft.

811

812 **Methode:** evidence-based

813

814 **Inleiding**

815 De diagnose obstipatie wordt in principe gesteld op basis van de anamnese. Het is de vraag in
816 hoeverre beeldvorming (buikoverzichtsfoto of CT-abdomen) bijdraagt aan de diagnose obstipatie.

817

818 **Literatuuronderzoek**

819 Onderzoeksvraag

820 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
821 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

822

823 Wat zijn de voor- en nadelen van een buikoverzichtsfoto of CT-scan ten opzichte van alleen
824 zelfrapportage bij het vaststellen van obstipatie in de palliatieve fase?

825

- P: Patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie
I: Buikoverzichtsfoto of CT-abdomen
C: Zelfrapportage
O: Diagnostische accuratesse, patiënttevredenheid, negatieve consequenties van een
buikoverzichtsfoto of CT-scan, kosten

826

827 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

828 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library gezocht naar
829 wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 157 resultaten op. De volledige
830 zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

831

832 In- en exclusiecriteria

833 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
834 als volgt:

- 835 • RCT's, controlled clinical trials (CCT's) en observationele studies;
- 836 • Patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie;
- 837 • De interventie bestaat uit een buikoverzichtsfoto of CT-abdomen;
- 838 • De controle interventie bestaat uit zelfrapportage;
- 839 • De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

840

841 Literatuur is geëxcludeerd wanneer er geen kwalitatieve data werd gepresenteerd en wanneer er
842 geen vergelijking tussen de verschillende diagnostische tests was uitgevoerd.

843 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
844 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden zeven referenties geïnccludeerd
845 voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn

846 twee studies definitief geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in [bijlage 6](#) is de
847 reden voor exclusie van vijf referenties toegelicht.

848

849 **Resultaten**

850 Beschrijving van de studies

851 De zoekactie identificeerde twee observationele studies die voldeden aan de in- en exclusiecriteria.

852 De studies zijn hieronder beschreven. Een volledig overzicht van de karakteristieken van de

853 geïnccludeerde studies is gegeven in [bijlage 7](#).

854

855 Clark voerde een multicenter prospectieve cross-sectionele studie uit. Zij onderzochten dertig
856 patiënten die behandeld werden in zes centra voor palliatieve zorg in Australië [Clark 2016]. De
857 patiënten waren bekend met obstipatie en gebruikten reeds laxeermiddelen. In de studie werden
858 verschillende diagnostische methoden voor het constateren van obstipatie gebruikt; de
859 colonpassagetijd, een buikoverzichtsfoto en zelfrapportage door de patiënt met de Patient
860 Assessment of Constipation Symptom (PAC-SYM) vragenlijst.

861 De buikoverzichtsfoto werd door vier zorgverleners afzonderlijk beoordeeld. De onderzoekers keken
862 of deze verschillende methoden met elkaar overeenkwamen in het vaststellen van obstipatie en of er
863 overeenstemming was tussen de klinici.

864 Nagaviroj voerde een prospectieve cross-sectionele studie uit. Zij onderzochten vijftig oncologische
865 patiënten bij wie de tumor in een gevorderd stadium was en behandeld werden op een tertiaire
866 palliatieve zorgenheid [Nagaviroj 2011]. Voor alle patiënten werd een buikoverzichtsfoto gemaakt en
867 alle patiënten vulden de Constipation Assessment Scale (CAS) in. De buikoverzichtsfoto werd door
868 drie zorgverleners afzonderlijk beoordeeld. De onderzoekers keken vervolgens of er
869 overeenstemming was tussen de bevindingen op de buikoverzichtsfoto en de gerapporteerde
870 klachten volgens de vragenlijst.

871

872 *Risk of bias*

873 Beide studies hebben ernstige methodologische beperkingen [Clark 2016, Nagaviroj 2011]. Er werd
874 geen referentiestandaard gebruikt in de studies. Hierdoor kan de diagnostisch accuratesse niet
875 bepaald worden. Er is wel gekeken naar de klinimetrische eigenschappen.

876 Bovendien beoogde de studie van Nagaviroj om 100 patiënten te includeren. Van de 219 gescreende
877 patiënten voldeden er echter maar 50 aan de in- en exclusiecriteria die tevens bereid waren aan de
878 studie deel te nemen. De gewenste steekproefgrootte is daarmee niet gehaald.

879

880 **Beschrijving van de resultaten**

881 In de studie van Clark [2016] gebruikten 27 van de 30 patiënten op regelmatige basis laxerende
882 middelen. Desondanks was er bij 36,7% van de patiënten sprake van een zeer abnormale verlengde
883 colonpassagetijd. De overeenkomsten in de beoordeling van de buikoverzichtsfoto tussen de vier
884 klinici was over het algemeen slecht. Geen van de berekende verschillen tussen de beoordelaars
885 kwam in de buurt van de nul. Tevens was er geen correlatie zichtbaar tussen de beoordeling van de
886 buikoverzichtsfoto en zelfrapportage van de patiënt met behulp van de vragenlijst (hoogst gemeten
887 correlatie 0,32, $p = 0,12$).

888 Nagaviroj [2011] keek naar de overeenkomst in de beoordeling van de buikoverzichtsfoto en
889 zelfrapportage van obstipatie klachten met behulp van de CAS-vragenlijst. Er werd geen correlatie
890 tussen de CAS-score en beoordeling van de buikoverzichtsfoto van elke arts afzonderlijk gevonden.
891 Ook was er geen correlatie tussen de CAS-score en de gecombineerde beoordeling van de
892 buikoverzichtsfoto. De onderzoekers keken ook nog naar de afzonderlijke items van de CAS-
893 vragenlijst. Ook hier was geen correlatie zichtbaar met de beoordeling van de buikoverzichtsfoto.

894

895 **GRADE evidence profiel**

896 De bewijskracht begon als hoog, maar werd met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige
897 beperkingen in de studieopzet. Door de afwezigheid van een referentiestandaard kan niets gezegd

898 worden over de diagnostische accuratesse van de instrumenten. Daarnaast is de bewijskracht
899 verlaagd vanwege imprecisie. De studies onderzocht respectievelijk 50 en 30 patiënten. De
900 bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse van een buikoverzichtsfoto kwam
901 zodoende uit op zeer laag. Voor andere uitkomstmaten en voor resultaten over een CT-abdomen zijn
902 geen studies gevonden.

903
904

Conclusie

Zeer laag	.Er is bewijs van zeer lage evidentie dat er geen correlatie is tussen de beoordeling van buikoverzichtsfoto's en zelfrapportage van de patiënt t.a.v. obstipatie.
------------------	--

905

Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin de patiënttevredenheid, negatieve consequenties of kosten van een buikoverzichtsfoto is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie.
-------------------	--

906

Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin de relevantie van een CT-abdomen zijn onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie.
-------------------	--

907

Overwegingen

908 Bij het literatuuronderzoek werd geen bewijs gevonden voor de diagnostische waarde van
909 buikoverzichtsfoto's om obstipatie in de palliatieve fase vast te stellen. Ook in een systematische
910 review over de bruikbaarheid van aanvullend onderzoek voor de diagnose obstipatie in de palliatieve
911 fase werden geen studies van goede kwaliteit gevonden die de waarde van een buikoverzichtsfoto
912 voor de diagnose obstipatie bij volwassenen beschrijven [Rao 2005]. Daarnaast is er geen goede
913 correlatie tussen de door patiënten gerapporteerde klachten en de bevindingen op een
914 buikoverzichtsfoto, en zijn de sensitiviteit en specificiteit van verschillende score-systemen van een
915 buikoverzichtsfoto om obstipatie vast te stellen beperkt wanneer deze werden vergeleken met
916 markerpassagetijden (sensitiviteit 61-80% en specificiteit 55-99%) [Nagaviroj 2011, Cowlam 2008].
917

918

919 Er werden geen studies gevonden die de diagnostische accuratesse van een CT-abdomen voor het
920 stellen van de diagnose obstipatie in de palliatieve fase onderzochten. Wel werd in een recente studie
921 de relatie tussen klachten van patiënten en bevindingen op een CT abdomen onderzocht in een
922 groep van 96 volwassen patiënten bij wie om diverse redenen een CT abdomen werd gemaakt
923 [Ferguson 2021]. Veertien procent van deze patiënten voldeed aan de diagnose functionele obstipatie
924 volgens de Rome III criteria. In deze studie werd geen relatie gevonden tussen de bevindingen op
925 een CT-abdomen en de diagnose functionele obstipatie, de klachten die patiënten rapporteerden en
926 zelfrapportage middels de Bristol Stoelgang Schaal. De werkgroep is dan ook van mening dat het
927 maken van een buikoverzichtsfoto of CT-abdomen voor het stellen van de diagnose obstipatie in de
928 palliatieve fase niet zinvol is.

929

930 Bij aanwezigheid van alarmsymptomen (bijvoorbeeld wijzend op een ileus of perforatie) of verdenking
931 op structurele onderliggende pathologie zoals obstructie door maligniteit kan aanvullende
932 beeldvorming wel worden overwogen. De belasting van het onderzoek, de wensen van patiënten en
933 naasten en de behandelconsequenties moeten worden meegewogen bij de beslissing om op indicatie
934 aanvullende beeldvorming te verrichten.

935

936 Naast een buikoverzichtsfoto of CT-abdomen kan bij onderzoek naar de oorzaken van obstipatie in
937 het algemeen aanvullend onderzoek worden verricht in de vorm van een coloscopie, defecografie of
938 functieonderzoek (markerpassagetijden of manometrie). In de palliatieve fase zal hier slechts zelden
939 een indicatie voor zijn.

940

Referenties

941

- 942 1. Clark K, Lam LT, Talley NJ, Quinn J, Blight A, Byfieldt N, et al. Assessing the Presence and
943 Severity of Constipation with Plain Radiographs in Constipated Palliative Care Patients. *J Palliat*
944 *Med.* 2016;19(6):617–21.
- 945 2. Cowlam S, Vinayagam R, Khan U, Marsden S, Minty I, Moncur P, Bain I, Yiannakou YJ. Blinded
946 comparison of faecal loading on plain radiography versus radio-opaque marker transit studies in
947 the assessment of constipation. *Clin Radiol.* 2008 Dec;63(12):1326-31.
- 948 3. Ferguson D, Holmes RD, Scott R, Alshafi M, Buckley J, Donnellan F, Prichard DO. Colonic stool
949 burden on computed tomography does not correlate with bowel habit: a cross-sectional study.
950 *Abdom Radiol (NY).* 2021 Feb;46(2):506-516.
- 951 4. Nagaviroj K, Yong WC, Fassbender K, Zhu G, Oneschuk D. Comparison of the constipation
952 assessment scale and plain abdominal radiography in the assessment of constipation in
953 advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(2):222–8.
- 954 5. Rao SSC, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a
955 systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1605–15.

CONCEPT

956 **Hoofdstuk 4 Voorlichting**

957

958 **Uitgangsvraag:**

959 Hoe moet voorlichting worden gegeven over preventie en behandeling van obstipatie bij patiënten in
960 de palliatieve fase met obstipatie?

961

962 **Aanbevelingen**

963 • Geef informatie aan patiënten en naasten over obstipatie in de palliatieve fase, de kenmerken, de
964 ziektebelasting en de preventie en behandeling ervan.

965 • Adviseer gebruik van een meetinstrument om vroegtijdig obstipatie te signaleren of effect van
966 behandeling te evalueren (zie hoofdstuk 2).

967 • Adviseer patiënten en naasten schriftelijk informatiemateriaal:

968 ○ Informatiefolder Verstopping op thuisarts.nl (<https://www.thuisarts.nl/verstopping/>);

969 ○ Brochure Verstopping via MDL-stichting (<https://www.mlds.nl/online-brochure/>);

970 ○ Informatiefolder Verstopping/Obstipatie in de palliatieve fase op

971 kanker.nl ([https://www.kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-
972 klachten/obstipatie/](https://www.kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie/));

973 ○ Website PZNL met patiëntinformatie over obstipatie (www.overpalliatievezorg.nl). In oktober
974 gereed.

975 • Benadruk het belang van leefregels (inname van vocht, gebruik van vezels, lichaamsbeweging,
976 tijd nemen en goede houding op toilet, goede toiletfaciliteiten), voor zover deze haalbaar zijn.

977 • Geef voorlichting over het gebruik van diverse soorten vezels in de voeding, betrek zo nodig een
978 diëtist. Maak daarbij gebruik van de tabel in [bijlage 12](#). Verwijs patiënten naar [Hoeveel vezels heb ik elke dag nodig?](#)

980 • Geef informatie over het preventief gebruik van laxantia bij opioïdgebruik.

981 • Geef informatie over werking en gebruik van laxantia bij symptomatische obstipatie.

982

983 **Methode:** consensus-based

984

985 **Literatuuronderzoek**

986 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

987

988 **Overwegingen**

989 Er is geen onderzoek verricht naar voorlichting bij patiënten met obstipatie in de palliatieve fase. De
990 aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op algemene literatuur [Drenthen 2004] en expertise van de
991 werkgroep.

992 Bij de voorlichting over obstipatie aan patiënten in de palliatieve fase wordt aan de volgende aspecten
993 aandacht besteed:

994

995 **Algemeen**

996 • Leg uit wat de term obstipatie betekent. Leg uit dat dit vaak optreedt in de palliatieve fase en
997 welke factoren daarbij een rol (kunnen) spelen.

998 • Leg uit dat obstipatie impact heeft op de kwaliteit van leven (ziektebelasting). Het is belangrijk dit tijdig
999 te signaleren, dan wel te voorkomen.

1000 • Geef voorlichting over de klachten als gevolg van obstipatie zodat dit herkend kan worden

1001 • Leg uit wat paradox(al)e diarree is, dat hierbij in feite sprake is van obstipatie en dit dus als
1002 zodanig behandeld moet worden.

1003 • Ga na in hoeverre het defecatiepatroon van de patiënt veranderd is, wat de ideeën van de patiënt
1004 en de mantelzorg over een 'normaal' defecatiepatroon zijn en corrigeer dit zo nodig (hulpmiddel
1005 afbeeldingen Bristol Stoelgang Schaal).

1006 • Besteed aandacht aan de misvatting dat bij weinig of niet eten er ook geen ontlasting komt.

- 1007 • Bespreek de voorwaarden voor een optimale defecatie, zoals gebruik van toilet of postoeel,
1008 voetenbankje, goede houding, privacy, ventilatie en geurbestrijding.
1009 • Adviseer het gebruik van een meetinstrument om vroegtijdig obstipatie te signaleren of het effect
1010 van behandeling te evalueren (zie hoofdstuk 2: screening en meetinstrumenten).
1011 • Verwijs naar schriftelijk voorlichtingsmateriaal:
1012 ○ Informatiefolder Verstopping op thuisarts.nl (<https://www.thuisarts.nl/verstopping>);
1013 ○ Brochure Verstopping via MDL-stichting (<https://www.mlds.nl/online-brochure/>);
1014 ○ Informatiefolder Verstopping/Obstipatie in de palliatieve fase op
1015 kanker.nl .([https://www.kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-](https://www.kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie)
1016 [klachten/obstipatie](https://www.kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie));
1017 ○ Website PZNL met patiëntinformatie over obstipatie (www.overpalliatievezorg.nl) in oktober
1018 **gereed**

1019

1020 Niet-medicamenteuze adviezen

- 1021 • Benadruk het belang van leefregels (inname van vocht, lichaamsbeweging, tijd nemen en goede
1022 houding op toilet, goede toiletfaciliteiten), voor zover deze haalbaar zijn.
1023 • Geef voorlichting over het gebruik van diverse soorten vezels in de voeding, betrek zo nodig een
1024 diëtist. Maak daarbij gebruik van de tabel in [bijlage 12](#). Verwijs patienten naar [Hoeveel vezels heb ik elke dag nodig?](#)
1025 [ik elke dag nodig?](#)

1026

1027 Preventief gebruik van laxantia bij opioïden

- 1028 • Geef uitleg over de noodzaak van preventief gebruik van laxantia bij opioïden. Alle opioïden
1029 kunnen in meerdere of minder mate obstipatie veroorzaken, maar 5 tot 97% van de mensen krijgt
1030 er last van. Het is een lastig te bestrijden bijwerking bij opioïden die niet voorbijgaat en blijft
1031 bestaan gedurende het gebruik van een opiaat. Het gebruik van laxantia zolang een patiënt
1032 opioïden gebruikt mag dus niet (zonder overleg) gestaakt worden. Om die reden wordt bij
1033 aanvang van de behandeling met opioïden ook een laxans gestart.
1034 • Bespreek de mogelijke bijwerkingen.
1035 • Benadruk het belang van niet-medicamenteuze maatregelen naast de laxantia (zie boven).
1036 • Het effect moet regelmatig worden beoordeeld aan de hand van de klachten en zo nodig met een
1037 meetinstrument; het kan nodig zijn om de dosering te verhogen indien ook de dosering van het
1038 opioïd is verhoogd.
1039 • Geef (indien beschikbaar) ook schriftelijk informatie (zie de hierboven genoemde websites).

1040

1041 Gebruik van laxantia bij symptomatische obstipatie

- 1042 • Leg de te verwachten werking van het medicijn uit en het moment waarop effect verwacht mag
1043 worden.
1044 • Benadruk het belang van niet-medicamenteuze maatregelen naast de laxantia (zie boven).
1045 • Bespreek de mogelijke bijwerkingen.
1046 • Bespreek adviezen met gebruik (macrogol niet te lang laten staan voor inname, bij vieze smaak:
1047 suggesties hoe dit te verbeteren; kauwen niet noodzakelijk bij magnesiumhydroxide).
1048 • Bespreek het belang van het beoordelen van het effect van de ingezette behandeling aan de
1049 hand van de klachten (pijn in de (onder)buik, verminderde eetlust, opgezette buik, misselijkheid,
1050 braken, flatulentie, vol gevoel, moeilijke/pijnlijke of incomplete defecatie, harde feces en vaak
1051 optredende aandrang tot ontlastingen).
1052 • Bespreek dat het belangrijk blijft om voldoende vocht te blijven innemen.

1053

1054 **Referenties**

- 1055 1. Drenthen AJM, Everdingen van JJE, Vervest HAM (2004). Patiëntenvoorlichting in Aansluiting op
1056 Richtlijnontwikkeling. Evidence-based richtlijnontwikkeling. 2004;24:289-301.

1057

1058 **Hoofdstuk 5 Organisatie van zorg**

1059

1060 **Uitgangsvraag:**

1061 Op welke wijze dient vormgegeven te worden aan coördinatie en continuïteit van zorg bij patiënten in
1062 de palliatieve fase met obstipatie?

1063

1064 *Aanbevelingen*

1065 Bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie:

- 1066 • Gebruik een individueel zorgplan, bij voorkeur digitaal.
- 1067 • Realiseer, indien mogelijk, dat er één centrale zorgverlener is.
- 1068 • Zorg ervoor dat op ieder moment in het ziekte-traject duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is.
- 1069 • Bespreek met de patiënt/naasten bij welke problemen welke zorgverlener geraadpleegd kan
1070 worden. Leg afspraken vast over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners voor
1071 patiënt en mantelzorger.
- 1072 • Werk zoveel mogelijk met protocollen, richtlijnen en zorgpaden.
- 1073 • Overweeg deelname aan een multidisciplinaire bespreking:
 - 1074 ○ in de eerste lijn een zogenaamde PaTz-groep;
 - 1075 ○ in een instelling een multidisciplinair overleg;
 - 1076 ○ in de regio in een oncologienetwerk.
- 1077 • Vraag zo nodig advies van een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg:
 - 1078 ○ in de eerste en tweede lijn een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg via IKNL;
 - 1079 ○ in een instelling een multidisciplinair team palliatieve zorg.

1080

1081 **Methode:** consensus-based

1082

1083 **Literatuuronderzoek**

1084 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

1085

1086 **Overwegingen**

1087 In de palliatieve zorg zijn goede coördinatie van de zorg en goede overdracht, documentatie en
1088 afspraken over beschikbaarheid en bereikbaarheid van groot belang [IKNL/Palliactief 2017, Eizenga
1089 2006].

1090

1091 Het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] geeft ten aanzien van
1092 coördinatie en continuïteit de volgende standaarden aan:

- 1093 • Er wordt gebruik gemaakt van een individueel zorgplan, bij voorkeur digitaal, dat voor zowel de
1094 hulpverleners als de patiënt toegankelijk en inzichtelijk is. In het individueel zorgplan worden de
1095 waarden en de wensen van de patiënt beschreven en beslissingen over in te zetten
1096 behandelingen of wijzigingen in de zorg vastgelegd.
- 1097 • Rondom de patiënt en diens naasten wordt een persoonlijk en dynamisch team van zorgverleners
1098 gevormd dat op ieder moment beschikbaar is. Beschikbare voorzieningen en expertise worden
1099 daadwerkelijk benut en ingeschakeld. Noodzakelijke transfers dienen naadloos te verlopen. Dit
1100 team werkt op basis van het individuele zorgplan.
- 1101 • Er wordt een centrale zorgverlener aangewezen. Dit is in principe een BIG-geregistreeerde
1102 zorgverlener met concrete taken en verantwoordelijkheden op het gebied van palliatieve
1103 zorgverlening, coördinatie en continuïteit van de zorg.
- 1104 • Op ieder moment moet duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is. De hoofdbehandelaar is
1105 verantwoordelijk voor het zorgvuldig en systematisch meten, analyseren, en (op)volgen van
1106 klachten. Belangrijk met name in relatie tot bijwerkingen bij gebruik van medicatie. In de periode
1107 van ziektegerichte palliatie is de hoofdbehandelaar veelal een medisch specialist. In de periode
1108 van de symptoomgerichte palliatie is de hoofdbehandelaar veelal de huisarts. Zij werken samen

1109 met een (team van) verpleegkundigen en andere zorgverleners, zoals een diëtist. De
1110 hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor een goede overdracht en overleg tussen verschillende
1111 betrokken zorgverleners. In samenspraak met de patiënt en diens naasten worden de taken van
1112 de centrale zorgverlener uitgevoerd door de hoofdbehandelaar, dan wel gedelegeerd aan een
1113 ander (in palliatieve zorg gespecialiseerd) teamlid.
1114

1115 Het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland_[IKNL/Palliactief 2017] benadrukt verder het belang
1116 van:

- 1117 • goede en continue bereikbaarheid van zorgverleners;
- 1118 • multidisciplinair overleg en samenwerking;
- 1119 • het werken met protocollen, richtlijnen en zorgpaden.

1120 Naar de mening van de werkgroep lijkt het geen twijfel dat de bovengenoemde standaarden en
1121 criteria ook gelden voor patiënten in de palliatieve fase met obstipatie.
1122

1123 Coördinatie van zorg kan onder andere vorm krijgen door laagdrempelig multidisciplinair of
1124 transmuraal overleg, bijvoorbeeld door deelname aan een zogenaamde PaTz-groep, waarin
1125 huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan patiënten in
1126 de palliatieve fase vormgegeven kan worden (<https://www.patz.nu/>) of aan een regionaal
1127 oncologienetwerk. In intramuraal instellingen kan deelgenomen worden aan een bespreking van het
1128 multidisciplinaire consultatieteam palliatieve zorg.
1129

1130 Zo nodig kan advies gevraagd worden aan een extra-, trans- of intramuraal team palliatieve zorg.
1131

1132 **Referenties**

- 1133 1. Eizenga WH, De Bont M, Vriezen JA, Jobse AP, Kruijt JE, Lampe IH, et al. Landelijke eerstelijns
1134 samenwerkingsafspraken palliatieve zorg. Huisarts en Wetenschap 2006;49:308-312.
- 1135 2. IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017;1-70.

1136

1137 Hoofdstuk 6 Preventie

1138

1139 6.1 Inleiding

1140 Het streven voor patiënten in de palliatieve fase is een regelmatig ontlastingspatroon waarbij er zo
1141 min mogelijk lichamelijk en psychisch ongemak is. Wanneer er eenmaal sprake is van obstipatie, is
1142 dit soms moeilijk te behandelen. Obstipatie wordt daarom bij voorkeur voorkomen. Daarbij kunnen
1143 zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze interventies aangewezen zijn.

1144 Preventieve interventies richten zich met name op voeding, vocht en lichaamsbeweging. Echter, dit is
1145 vaak juist moeilijk uitvoerbaar voor patiënten die door hun ziekte beperkt worden in mobiliteit en
1146 inname van voedsel en vocht.

1147 Een gebrek aan voorwaarden voor een goede defecatie speelt vaak ook een rol bij obstipatie en kan
1148 met eenvoudige adviezen worden verbeterd.

1149

1150 6.2 Preventie van niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie

1151

1152 **Uitgangsvraag:**

1153 Welke maatregelen zijn geschikt om obstipatie te voorkomen bij patiënten in de palliatieve fase die
1154 niet behandeld worden met opioïden?

1155

1156 *Aanbevelingen*

1157 Ter preventie van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die niet behandeld worden met
1158 opioïden:

- 1159 • Adviseer de patiënt een vezelrijk dieet of langzame toename van de vezelintake (tot 35 gr/dag)
1160 mits deze in staat is om voldoende (minimaal 1,5 liter/dag) te drinken.
- 1161 • Motiveer de patiënt om, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen.
- 1162 • Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (bij voorkeur minimaal 1,5 liter/dag).
- 1163 • Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie: privacy, frisse lucht,
1164 aangepast toilet/postoel, goede én ontspannen houding (voeten op een krukje/knieën omhoog,
1165 de rug iets bol, kleding goed naar beneden).

1166

1167 **Methode:** evidence-based

1168

1169 **Literatuuronderzoek**

1170 Onderzoeksvraag

1171 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
1172 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

1173

1174 Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling ter preventie van obstipatie
1175 bij patiënten in de palliatieve fase die niet behandeld worden met opioïden?

1176

- P: Patiënten in de palliatieve fase die geen opioïden gebruiken;
- I: Vezels (psylliumzaad of sterculiagom), meer drinken, lichaamsbeweging en/of laxantia (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide, lactulose, lactitol, magnesiumsulfaat (bitterwater), natriumfosfaat, bisacodyl, sennosiden, prucalopride, linaclotide);
- C: Geen behandeling, placebo of ten opzichte van elkaar;
- O: Symptomen t.g.v. obstipatie, patiënttevredenheid, bijwerkingen.

1177

1178 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

1179 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht
1180 naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 280 resultaten op. De
1181 volledige zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

1182

1183 In- en exclusiecriteria

1184 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
1185 als volgt:

- 1186 • Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews
1187 over RCT's en CCT's;
- 1188 • Patiënten (>18 jaar) in de palliatieve fase, die geen opioïden gebruiken;
- 1189 • De interventie bestaat uit een (niet-)medicamenteuze behandeling gericht op het voorkomen van
1190 obstipatie;
- 1191 • De controle interventie bestaat geen behandeling, placebo, of uit een andere behandeling;
- 1192 • Tenminste één uitkomstmaat genoemd in de PICO is gerapporteerd.

1193

1194 Literatuur is geëxcludeerd wanneer het een conference abstract betrof, de studie interventies
1195 onderzocht in een niet-palliatieve patiëntengroep, wanneer er geen kwalitatieve data werd
1196 gepresenteerd of wanneer er geen sprake was van vergelijkend onderzoek.

1197 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
1198 de titel en samenvatting van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 67 referenties geïncludeerd
1199 voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst bleek
1200 geen van de studies aan de inclusiecriteria te voldoen. In de exclusietabel in [bijlage 6](#) is de reden
1201 voor exclusie van referenties toegelicht.

1202

1203 *Resultaten*

1204 Het literatuuronderzoek identificeerde geen studie die aan de inclusiecriteria voldeed waarin het effect
1205 van (niet-)medicamenteuze behandeling ter preventie van obstipatie is onderzocht bij patiënten in de
1206 palliatieve fase die geen opioïden kregen.

1207

1208 **Conclusie**

**Geen
GRADE**

Er zijn geen studies gevonden waarin (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandelingen ter preventie van obstipatie zijn onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die geen opioïden gebruiken.

1209

1210 **Overwegingen**

1211 Er is geen literatuur gevonden over preventie van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase, die
1212 geen opioïden gebruiken.

1213 De werkgroep is van mening dat een aantal [niet-medicamenteuze interventies](#), die aanbevolen
1214 worden bij symptomatische obstipatie ook ingezet kunnen worden om obstipatie bij deze
1215 patiëntengroep te voorkomen. Daarbij gaat het om inname van voldoende vezels en vocht,
1216 lichaamsbeweging en het scheppen van voorwaarden voor een goede defecatie. De haalbaarheid
1217 ervan is wel afhankelijk van de lichamelijke toestand van de patiënt. Bovengenoemde preventieve
1218 interventies worden ook aanbevolen door de richtlijn van de ESMO [Larkin 2018]. De werkgroep ziet
1219 geen plaats voor abdominale massage of behandeling met laxantia om obstipatie te voorkomen bij
1220 patiënten in de palliatieve fase, die geen opioïden gebruiken.

1221

1222 **6.3 Preventie van opioïdgeïnduceerde obstipatie**

1223

1224 **Uitgangsvraag:**

1225 Welke maatregelen zijn geschikt om obstipatie te voorkomen bij patiënten in de palliatieve fase die
1226 behandeld worden met opioïden?

1227

1228 **Aanbevelingen**

1229 Ter preventie van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden:

- 1230 • Geef goede uitleg over het ontstaan van obstipatie na de start van therapie met opioïden en de
1231 kans hierop.
- 1232 • Inventariseer andere risicofactoren voor het ontstaan van obstipatie en corrigeer deze, indien
1233 mogelijk.
- 1234 • Start bij aanvang van de therapie met opioïden direct met een osmotisch laxans om obstipatie te
1235 voorkomen; het middel van eerste keus is macrogol of magnesiumhydroxide. Het middel van
1236 tweede keus is lactulose.
- 1237 • Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (bij voorkeur minimaal 1,5 liter/dag).
- 1238 • Motiveer de patiënt, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen.
- 1239 • Streef naar een inname van vezels van 35 g/dag.
- 1240 • Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie: privacy, frisse lucht,
1241 aangepast toilet/postoel, goede én ontspannen houding (voeten op een krukje/knieën omhoog,
1242 de rug iets bol, kleding goed naar beneden).

1243

1244 **Methode:** evidence-based

1245

1246 **Literatuuronderzoek**

1247 Onderzoeksvraag

1248 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
1249 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

1250

1251 Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling ter preventie van obstipatie
1252 bij patiënten in de palliatieve fase, die behandeld worden met opioïden?

1253

- P: Patiënten (≥18 jaar) in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden;
I: Vezels (psylliumzaad of sterculiagom), meer drinken, lichaamsbeweging en/of laxantia
(macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide, lactulose, lactitol, magnesiumsulfaat
(bitterwater), natriumfosfaat, bisacodyl, sennosiden, prulacopride, linaclotide, methylnaltrexon,
naloxegol;
C: Geen behandeling, placebo of ten opzichte van elkaar;
O: Symptomen t.g.v. obstipatie, patiënttevredenheid, bijwerkingen.

1254

1255 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

1256 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht
1257 naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 280 resultaten op. De
1258 volledige zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

1259

1260 In- en exclusiecriteria:

1261 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
1262 als volgt:

- 1263 • Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews
1264 over RCT's en CCT's;
- 1265 • Patiënten in de palliatieve fase, die behandeld worden met opioïden;

- 1266 • De interventie bestaat uit een (niet-)medicamenteuze behandeling, gericht op preventie van de
1267 obstipatie;
1268 • De controle interventie bestaat uit geen behandeling, placebo, of een andere behandeling;
1269 • Tenminste één uitkomstmaat genoemd in de PICO is gerapporteerd.
1270 Literatuur is geëxcludeerd wanneer het een conference abstract betrof, de studie interventies
1271 onderzocht in een niet-palliatieve patiëntengroep, wanneer er geen kwalitatieve data werd
1272 gepresenteerd of wanneer er geen sprake was van vergelijkend onderzoek.
1273

1274 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
1275 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 67 referenties geïncludeerd voor
1276 de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst
1277 zijn twee studies definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse [Agra 1998, Ramesh 1998]. In de
1278 exclusietabel in [bijlage 6](#) is de reden voor exclusie van 65 referenties toegelicht.
1279

1280 Resultaten

1281 Beschrijving van de studies

1282 De zoekactie identificeerde twee RCT's die voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Deze studies zijn
1283 ook opgenomen in de Cochrane review van Candy [2015]. De studies zijn hieronder beschreven. Een
1284 volledig overzicht van de karakteristieken van de geïncludeerde studies is gegeven in [bijlage 7](#).
1285

1286 In de studie van Agra [1998] werd het profylactisch gebruik van lactulose vergeleken met het effect
1287 van senna. De studie werd uitgevoerd in Spanje. Er werden 91 volwassen patiënten met kanker
1288 geïncludeerd. Deze patiënten kregen palliatieve zorg en hadden een levensverwachting van minder
1289 dan zes maanden. Bij aanvang van het onderzoek werd gestart met opioïden (morfine of codeïne) in
1290 verschillende doseringen. De opzet van de studie was niet goed beschreven, waardoor het
1291 onduidelijk is of de studie een betrouwbare randomisatiemethode gebruikte en of de allocatie van de
1292 behandeling was geblindeerd. In de eerste vier dagen van de studie vielen zestien patiënten uit (75
1293 overgebleven studiedeelnemers), zes uit de sennagroep en tien in de lactulosegroep. Na 27 dagen
1294 waren in totaal 37 patiënten uitgevallen (54 overgebleven studiedeelnemers), 21 in de sennagroep en
1295 16 in de lactulosegroep.
1296

1297 In de studie van Ramesh [1998] werd het profylactisch gebruik van misrakasneham (een mengsel van
1298 21 kruiden, oliën, geklaarde boter en melk) vergeleken met het gebruik van senna. De studie werd
1299 uitgevoerd in India. Er werden 50 patiënten geïncludeerd. Patiënten hadden een ernstig vorm van
1300 kanker en kregen palliatieve zorg. De interventies werden toegepast vanaf het moment dat gestart
1301 werd met toediening van orale morfine.

1302 Er werd een betrouwbare randomisatiemethode gebruikt, maar de allocatie van de behandeling lijkt
1303 niet geblindeerd. Ook konden patiënten en behandelaars aan de vorm van de tablet zien welke
1304 behandeling zij kregen.

1305 In de misrakasneham-groep viel 20% van de patiënten uit en in de senna-groep was dit 36%,
1306 resulterend in 36 evalueerbare patiënten. Eén patiënt die misrakasneham kreeg en
1307 vier patiënten die senna kregen vielen uit vanwege onregelmatige laxerende toediening. Niemand viel
1308 uit vanwege het niet werken van de behandeling.
1309

1310 *Risk of bias*

1311 De RCT's zijn onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn bonding de resultaten. De volledige
1312 beoordeling is beschreven in [bijlage 7](#).

1313 De RCT van Agra [1998] beschreef de gehanteerde methode onvoldoende, waardoor het onduidelijk
1314 is of er eventueel een verhoogde kans is op bias. Dit geldt onder meer voor de gehanteerde
1315 randomisatiemethode en blinding van de allocatie van de behandeling. Patiënten en zorgverleners
1316 waren geblindeerd voor de toewijzing van de behandeling. De studie was niet prospectief
1317 geregistreerd. Hierdoor kan niet worden nagegaan of alle geplande uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

1318 In de RCT van Ramesh [1998] werd een valide randomisatiemethode gebruikt. Het is onduidelijk of
1319 de allocatie van de behandeling geblindeerd was. Gezien het verschil in toedieningsvorm is het
1320 waarschijnlijk dat de behandeling niet geblindeerd werd voor patiënten en zorgverleners. Het is niet
1321 duidelijk of een de resultaten volgens een intention-to-treat principe zijn geanalyseerd.

1322

1323 Lactulose versus senna

1324 Agra [1998] onderzocht de toepassing van tweemaal daags 15 ml lactulose (10 mg) ten opzichte van
1325 tweemaal daags 0,4 ml senna (12 mg). Indien na drie dagen nog geen of onvoldoende respons op
1326 was getreden, werd de dosering verhoogd tot een maximum van 60 ml lactulose (40 mg) en 1,6 ml
1327 senna (48 mg). Beide interventies werden gedurende vier weken toegepast als profylaxe vanaf het
1328 moment dat gestart werd met opioïden.

1329 De onderzoekers vonden geen verschil tussen de interventies. Het gemiddelde verschil in ontlastings-
1330 vrije dagen was 0,0 (95% BI -0,48 tot 0,48). Het gemiddeld aantal dagen met ontlasting was gelijk in
1331 beide groepen (gemiddeld verschil -0,10 (95% BI -0,60 tot 0,40)).

1332 Er was geen verschil in ontlastings-vrije periode van 72 uur in relatie tot de dosering van de opioïden
1333 (≤ 60 mg versus >60 mg morfine of ≤ 120 mg versus >120 mg codeïne).

1334 Zevenendertig procent van de deelnemers had een combinatie van lactulose en senna nodig om
1335 obstipatie effectief te verlichten. In totaal hadden zes deelnemers (8%) last van bijwerkingen zoals
1336 diarree, overgeven en krampen (drie per groep).

1337 De totale behandelingskosten gecorrigeerd voor de dosis van de laxantia en 27 dagen gedurende het
1338 onderzoek bedroegen 1412,3 peseta's (\$ 10,46) voor de sennagroep (1,93 peseta's per dosis) en
1339 6855,9 peseta's (\$ 50,78) voor de lactulosegroep (11,25 peseta's per dosis).

1340

1341 Misrakasneham versus senna

1342 Ramesh [1998] onderzocht misrakasneham ten opzichte van senna. De behandeling werd oraal in
1343 tabletvorm aangeboden gedurende twee weken als profylactisch middel wanneer opioïden werden
1344 gestart. De dosering opioïden is niet beschreven. Misrakasneham werd aangeboden
1345 als ayurvedisch preparaat vanaf 2,5 ml/dag. Senna werd gebruikt vanaf 24 mg/dag. De doseringen
1346 konden worden verhoogd indien het vorige niveau faalde. Maximale doseringen
1347 waren misrakasneham 10 ml/dag en senna 72 mg/dag.

1348 De onderzoekers vonden significant meer tevredenheid van de patiënten over de defecatie zonder
1349 nadelige effecten in het voordeel van misrakasneham (OR=7,67; 95% BI 0,37 tot 158,01). Er werd
1350 geen verschil gevonden in laxatiereactie.

1351 Zes patiënten hadden extra laxeermiddelen nodig, van wie er vijf in de sennagroep zaten. Twee
1352 patiënten in de misrakasneham groep rapporteerden misselijkheid, braken en koliekpijn. Er was geen
1353 verschil in patiëntvoorkeur tussen beide behandelingen.

1354

1355 GRADE evidence profiel

1356 De bewijskracht voor beiden onderzoeken start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit
1357 gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. De bewijskracht is voor beide vergelijkingen met twee
1358 niveaus verlaagd vanwege ernstige methodologische beperkingen. Daarnaast is de bewijskracht ook
1359 met een niveau verlaagd vanwege onnauwkeurigheid. De patiëntengroep was klein en de
1360 betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor kan geen precieze schatting van het effect worden
1361 gegeven. De bewijskracht voor beide vergelijkingen kwam uit op zeer laag.

1362

1363 *Conclusie*

1364 Lactulose versus senna

Zeer laag

Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat behandelingen met lactulose en senna even effectief zijn in het voorkomen van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die starten met opioïden.
[Agra 1998]

1365

Zeer laag Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat profylactische behandelingen met lactulose en senna evenveel bijwerkingen hebben bij patiënten in de palliatieve fase die starten met opioïden.
[Agra 1998]

1366

1367 Misrakasneham versus senna

Zeer laag Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat een behandeling met misrakasneham iets effectiever is dan senna bij het voorkomen van obstipatie (meer tevredenheid over de defecatie en minder vaak rescue medicatie) bij patiënten in de palliatieve fase die starten met opioïden.
[Ramesh 1998]

1368

Zeer laag Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat profylactische behandelingen met misrakasneham of senna evenveel bijwerkingen hebben bij patiënten in de palliatieve fase die starten met opioïden.
[Ramesh 1998]

1369

1370 **Overwegingen**

1371 Er is op basis van bovengenoemde gegevens noch qua effectiviteit noch qua bijwerkingenprofiel een
1372 voorkeur uit te spreken voor een behandeling met lactulose dan wel met senna bij patiënten die
1373 starten met opioïden. Misrakasneham is in Nederland niet verkrijgbaar. Er zijn geen gerandomiseerde
1374 studies over het preventieve effect van niet-medicamenteuze interventies bij patiënten in de
1375 palliatieve fase, die starten met een opioïd. Er zijn evenmin gerandomiseerde studies waarbij bij het
1376 starten van een opioïd gerandomiseerd is tussen een laxans of placebo of geen laxans.

1377

1378 Ishihara [2012] verrichtte een retrospectief onderzoek bij 619 opgenomen patiënten met kanker, die
1379 voor de eerste keer startten met een opioïd (oxycodon (89%) of morfine (11%)) voor pijn. Chronische
1380 obstipatie was een exclusiecriteria. Het criterium voor obstipatie was een periode zonder ontlasting
1381 van drie dagen of meer in de eerste week na start van het opioïd, vastgesteld aan de hand van het
1382 dossier. Bij 456 patiënten (73,7%) werd een laxans voorgeschreven: magnesiumoxide bij 92,1%
1383 (soms in combinatie met pantheline of senna) en senna bij 7,9%. In de laxantiagroep trad obstipatie
1384 op bij 33,7% en in de controlegroep bij 54,6% (OR 0,432, 95%BI 0,3-0,622, $p < 0,001$). Bij multivariate
1385 analyse waren niet gebruiken van laxantia (OR 2,056, 95%BI 1,375-3,074) en leeftijd ≥ 70 jaar (OR
1386 1,473, 95%BI 1,054-2,057) significante voorspellers voor het optreden van OIC.

1387

1388 Tokoro [2019] verrichten een observationeel, multicentrisch, prospectief onderzoek bij 220 patiënten
1389 met kanker, die startten met opioïden. De primaire uitkomstmaat was de incidentie van obstipatie,
1390 gedefinieerd als het voldoen aan de Rome IV criteria. Patiënten kregen een gemiddelde dosis van 22
1391 milligramequivalenten morfine per 24 uur. Magnesiumoxide was het meest gebruikte profylactische
1392 middel (89%), gevolgd door sennosiden (7%). Deze studie toonde aan dat profylactische behandeling
1393 was geassocieerd met een vermindering van de incidentie van OIC (cumulatieve incidentie: 48% (52
1394 van 109 patiënten); 95% CI: 38.1-57.5) bij patiënten die profylactisch laxeermiddelen gebruikten vs
1395 65% (67 van 103 patiënten); 95% CI: 55.0-74.2) bij patiënten die geen profylactische laxeermiddelen
1396 gebruikten.

1397

1398 Kumar [2014] geeft aan dat 'er consensus is dat bij de start van behandeling met opioïden ook gestart
1399 moet worden met laxantia', maar onderbouwt dit verder niet. Er zijn in de afgelopen jaren meerdere
1400 reviews [De Giorgio 2021, AIMouaalamy 2021, Rumman 2016] en een Delphi studie [Sarrió 2021]
1401 gepubliceerd. NCCN [Clinical. Practice Guidelines in Oncology v.1.2011. Adult Cancer Pain.
1402 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp], de EAPC [Caraceni 2017], de
1403 ESMO [Larkin 2018] en de MASCC [Davies 2020] hebben aanbevelingen gedaan over het preventief
1404 gebruik van laxantia bij patiënten met kanker, die starten met een opioïd.

1405
1406 De Giorgio [2021] beschrijft de mening van een Italiaans multidisciplinair panel over
1407 opioïdgeïnduceerde obstipatie (OIC) bij patiënten met kanker. Deze multidisciplinaire mening werd
1408 gevormd door een systematisch literatuuronderzoek te verrichten over de jaren 2005 tot en met 2020,
1409 gevolgd door een consensusmeeting. Een advies werd geformuleerd wanneer er sprake was van
1410 volledige consensus.
1411 Ze geven aan dat preventie begint bij een goede uitleg over de kans op het ontstaan van obstipatie
1412 na start opioïden. Voor start van opioïden moet de leefstijl van de patiënt, het dieet, gelijktijdig gebruik
1413 van andere medicijnen en de darmfunctie worden geëvalueerd. Waar mogelijk moet dit worden
1414 aangepast om de darmfunctie te bevorderen.
1415 Het enige verschil met niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie zijn de risico's van extra vezels.
1416 Bij patiënten met onvoldoende vezelintake en geen opioïden gebruik is er enig bewijs dat er een
1417 gunstig effect is van een normale hoeveelheid van vezelname (35 gram) Bij opioïdgebruik lijkt
1418 theoretisch een toename van inname van vezels een risico te vormen op een darmobstructie. Het
1419 is echter de vraag of dit relevant is in de praktijk.
1420 De Giorgio geeft aan dat een inadequate inname van vezels gecorrigeerd moet worden, maar dat er
1421 niet gestreefd moet worden naar 35 g vezels per dag of meer. Ze adviseren om bij een BSC van 1-3
1422 om direct bij start van behandeling met opioïden een osmotisch laxans of contactlaxans toe te
1423 voegen, ook al zijn er geen robuuste data die dit ondersteunen [De Giorgio 2021].
1424
1425 Rumman [2016] schreef een review over het mechanisme en de behandeling van OIC bij patiënten
1426 met kanker. Zij geven aan dat niet-medicamenteuze interventies alleen waarschijnlijk niet voldoende
1427 zijn bij de preventie van OIC, maar kunnen dienen als aanvulling op farmacologische therapie. Zij
1428 beschrijven ook het potentieel negatieve effect van extra vezels. Ze adviseren laxantia ter preventie
1429 en behandeling van OIC. Een voorkeur voor een laxeermiddel wordt niet gegeven. [Rumman 2016].
1430 ALMouaalamy [2021] adviseert in een review over OIC om niet direct te starten met laxeermiddelen.
1431 Zij adviseren patiënten die starten met opioïden en obstipatie ontwikkelen, eerst andere oorzaken uit
1432 te sluiten en zo nodig te corrigeren. Indien dit onvoldoende effect heeft of als er niets anders is te
1433 corrigeren adviseren zij om te behandelen met tenminste twee laxantia. Indien dit onvoldoende effect
1434 heeft adviseren ze een opioïd-antagonist te starten.
1435 Argoff [2015] adviseert dit laatste te doen wanneer de BFI meer is als 30 en als reeds preventieve
1436 maatregelen zijn genomen en eerstelijns laxeermiddelen zijn geprobeerd.
1437
1438 Sarrío [2021] beschrijft een gemodificeerde Delphi studie over de strategieën in de behandeling van
1439 OIC bij patiënten met kanker. Het doel was om een consensus te bereiken over de medische
1440 behandeling van OIC bij kankerpatiënten, gebaseerd op bewijs en klinische ervaring van experts. Een
1441 groep van 46 Spaanse zorgverleners met meer dan 3 jaar klinische ervaring bij de behandeling van
1442 pijn bij kanker met opioïden, waren betrokken bij deze consensus. Ook zij adviseren preventieve
1443 maatregelen en laagdrempelig te starten met laxantia.
1444
1445 De NCCN [Clinical. Practice Guidelines in Oncology v.1.2011. Adult Cancer
1446 Pain.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.], EAPC, de ESMO en de
1447 MASCC adviseren (ondanks het gebrek aan evidentie) om direct bij de start van opioïden ook te
1448 starten met een laxans [Caraceni 2012, Davies 2020, Larkin 2018]. Er wordt geen voorkeur
1449 aangegeven voor een specifiek laxans.
1450
1451 De werkgroep is op basis van de onderzoeken van Ishihara [2012] en Takoro [2019],
1452 bovengenoemde richtlijnen en de dagelijkse praktijk van mening dat patiënten in de palliatieve fase
1453 die starten met opioïden gebaat zijn bij direct starten met een profylactische medicamenteuze
1454 behandeling van obstipatie met een laxans. De werkgroep heeft een voorkeur voor een osmotisch
1455 laxans boven een contactlaxans op basis van de dagelijkse praktijk in Nederland en vanwege het iets

1456 grotere risico op bijwerkingen, waaronder buikkrampen. De werkgroep is van mening dat macrogol en
1457 magnesiumhydroxide daarbij middel van eerste keus zijn. Middel van tweede keus is lactulose.

1458
1459 De werkgroep vindt het belangrijk dat de patiënt goed wordt geïnformeerd (zie hiervoor [Hoofdstuk 4](#))
1460 en dat eventuele risicofactoren voor het ontstaan van obstipatie in kaart worden gebracht en zo
1461 mogelijk gecorrigeerd.

1462 De werkgroep is verder van mening dat, voor zover haalbaar, voldoende vochtinname (1,5 l/dag),
1463 stimuleren van bewegen en optimaliseren van de voorwaarden voor een goede defecatie ook
1464 belangrijk zijn om OIC te voorkomen bij patienten in de palliatieve fase, die starten met opioïden. Dit
1465 wordt ook geadviseerd door de NCCN en de ESMO (Larkin 2018).

1466

1467 Referenties

- 1468 1. Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M, Ferrari M, Portugués A, Calvo MJ. 'Efficacy of senna versus
1469 lactulose in terminal cancer patients treated with opioids', J Pain Symptom Manage.
1470 1998;15(1):1–7.
- 1471 2. Akihiro Tokoro, Hisao Imai , Soichi Fumita, Toshiyuki Harada, Toshio Noriyuki, Makio Gamoh,
1472 Yusaku Akashi, Hiroki Sato, Yoshiyuki Kizawa. Incidence of opioid-induced constipation in
1473 Japanese patients with cancer pain: A prospective observational cohort study. Cancer Med 2019
1474 Aug;8(10):4883-4891.
- 1475 3. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, Gudin J, Lembo A, Stanos
1476 SP, Webster LR. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-
1477 Induced Constipation. Pain Med. 2015 Dec;16(12):2324-37
- 1478 4. AlMouaalamy N. Opioid-Induced Constipation in Advanced Cancer Patients. Cureus.
1479 2021;13(4):e14386.
- 1480 5. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management
1481 of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database Syst. Rev.
1482 2015;5:CD003448.
- 1483 6. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain:
1484 evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58–68.
- 1485 7. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC
1486 recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. Support
1487 Care Cancer. 2020 Jan;28(1):23-33.
- 1488 8. De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari ES, Caraceni A, Odetti P, Giusti
1489 R, Marinangeli F, Pinto C. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction:
1490 Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. Adv Ther. 2021 Jul;38(7):3589-3621.
- 1491 9. Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, Suemaru K, Kitaichi K, Suetsugu K, Oishi R, Sendo T, Araki
1492 H, Itoh Y; Japanese Study Group for the Relief of Opioid-induced Gastrointestinal Dysfunction. A
1493 multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-
1494 induced gastrointestinal dysfunction. Clin J Pain. 2012 Jun;28(5):373-81.
- 1495 10. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical
1496 consequences, and management. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014: 141737.
- 1497 11. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO
1498 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
1499 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv111-iv125.
- 1500 12. LoCasale RJ, Datto C, Wilson H, et al. The burden of opioid-induced constipation: discordance
1501 between patient and health care provider reports. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(3):236–
1502 45.
- 1503 13. Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR, Blachandran P, Warriar PK. Managing morphine-induced
1504 constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna. J Pain Symptom
1505 Manage. 1998;16(4):240–244.
- 1506 14. Rumman A, Gallinger ZR, Liu LWC. Opioid induced constipation in cancer patients:
1507 pathophysiology, diagnosis and treatment. Expert Review of Quality of Life in Cancer Care.
1508 2016;1(1):25-35.

- 1509 15. Sarrio RG, Calsina-Berna A, Garcíá AG, Esparza-Miñana JM, Ferrer EF. Working Group ActEIO
1510 Project, Porta-Sales J. Delphi consensus on strategies in the management of opioid-induced
1511 constipation in cancer patients. BMC Palliat Care. 2021;20(1):1.
1512

1513 **Hoofdstuk 7 Beleid bij symptomatische obstipatie**

1514

1515 **7.1 Inleiding**

1516 De behandeling van symptomatische obstipatie bestaat uit behandeling van de oorzaak (7.2) en/of
1517 symptomatische niet-medicamenteuze (7.3) en medicamenteuze behandeling (laxantia (7.4) en bij
1518 opioïdgeïnduceerde obstipatie ook opioïdantagonisten (7.5)). Daarna komen behandeling van fecale
1519 impactie (7.6) en behandeling van obstipatie in de stervensfase (7.7) aan de orde.
1520

1521 **7.2 Behandeling van de oorzaak**

1522

1523 **Uitgangsvraag:** Welke oorzaakgerichte behandeling is geschikt voor symptomatische obstipatie bij
1524 patiënten in de palliatieve fase?

1525 *Aanbevelingen*

1526 Behandel, indien mogelijk, zinvol en gewenst, de oorzaak van de obstipatie:

- 1527 • Hef een eventuele obstructie op (zie [Richtlijn ileus](#)).
- 1528 • Overweeg systemische therapie bij peritonitis carcinomatosa.
- 1529 • Behandel bijkomende aandoeningen in het anorectale gebied (bijv. anusfissuur, hemorroïden,
1530 periaanaal abces, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas).
- 1531 • Pas medicatie aan:
 - 1532 ○ Bij opioïden: overweeg staken van het opioïd of opioïdrotatie (met name naar fentanyl).
 - 1533 ○ Overweeg het staken van andere medicatie (met name middelen met anticholinerge
1534 (bij)werkingen en serotonine-antagonisten), die aanleiding geeft tot obstipatie.
- 1535 • Behandel elektrolytstoornissen (hypercalciëmie (zie [richtlijn hypercalciëmie](#)), hypokaliëmie).
- 1536 • Behandel hypothyreoïdie.
1537

1538 **Methode:** consensus-based
1539

1540 **Literatuuronderzoek**

1541 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.
1542

1543 **Overwegingen**

1544 De werkgroep is, conform de aanbeveling van de MASCC [Davies 2020] van mening dat de oorzaak
1545 van de obstipatie behandeld moet worden, mits dit haalbaar en zinvol is en gewenst door de patiënt.

1546 De effectiviteit van deze benadering is niet of nauwelijks systematisch onderzocht.

1547 Bij behandeling van de oorzaak kan gedacht worden aan:

- 1548 • opheffen van obstructie (zie [richtlijn ileus](#));
- 1549 • systemische therapie bij peritonitis carcinomatosa;
- 1550 • behandeling van bijkomende aandoeningen in het rectale gebied (bijv. anusfissuur, hemorroïden,
1551 periaanaal abces, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas);
- 1552 • aanpassing van medicatie:
 - 1553 ○ bij gebruik van opioïden: staken van opioïden (indien mogelijk) of opioïdrotatie. Er zijn enige
1554 aanwijzingen dat opioïdrotatie leidt tot afname van bijwerkingen van opioïden, waaronder
1555 obstipatie [Dale 2011]. Opioïdrotatie wordt aanbevolen bij bijwerkingen van opioïden door de
1556 EAPC [Caraceni 2012] en door de richtlijnen [Pijn bij patiënten met kanker](#) en [Pijn bij patiënten](#)
1557

- 1558 [met gevorderde stadia van COPD en hartfalen](#). Daarbij bestaat een voorkeur voor een rotatie
1559 naar fentanyl, gezien de lagere kans op obstipatie [Clark 2004]. Als de patient al fentanyl
1560 gebruikt, wordt geroteerd naar morfine of oxycodon;
1561 ○ bij andere medicatie: staken van andere medicatie (met name middelen met anticholinerge
1562 (bij)werkingen en serotonine-antagonisten), die aanleiding geeft tot obstipatie.
1563 ● behandeling van elektrolytstoornissen (hypercalciëmie (zie [Richtlijn hypercalciëmie](#),
1564 hypokaliëmie);
1565 ● behandeling van hypothyreoïdie;
1566

1567 Referenties

- 1568 1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain:
1569 evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58–68.
1570 2. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and
1571 safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and
1572 chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep;20(9):1419-28.
1573 3. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines:
1574 opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med.*
1575 2011 Jul;25(5):494-503.
1576 4. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC
1577 recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support*
1578 *Care Cancer.* 2020 Jan;28(1):23-33.
1579

1580 7.3 Niet-medicamenteuze behandeling van symptomatische obstipatie bij 1581 patiënten in de palliatieve fase

1582 Uitgangsvraag

1583 Welke niet-medicamenteuze behandeling is geschikt voor symptomatische obstipatie bij patiënten in
1584 de palliatieve fase?
1585

1586 Aanbevelingen

1587 Bij symptomatische obstipatie:

- 1588 ● Adviseer de patiënt een vezelrijk dieet of langzame toename van de vezelintake (tot 35 gr/dag)
1589 indien deze in staat is om voldoende (minimaal 1,5 liter/dag) te drinken.
1590 ● Motiveer de patiënt, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen.
1591 ● Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (bij voorkeur minimaal 1,5 liter/dag).
1592 ● Overweeg dagelijks buikmassage.
1593 ● Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie: privacy, frisse lucht,
1594 aangepast toilet/postoel, goede én ontspannen houding (voeten op een krukje/knieën omhoog, de
1595 rug iets bol, kleding goed naar beneden).
1596

1597 **Methode:** evidence-based
1598

1599 Literatuuronderzoek

1600 Onderzoeksvraag

1601 Wat zijn de (on)gunstige effecten van niet-medicamenteuze behandeling ter behandeling van
1602 obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase?
1603

1604

- 1605 P: Patiënten (≥18 jaar) in de palliatieve fase met obstipatie
1606 I: Vezels (psylliumzaad of sterculiagom), meer drinken, lichaamsbeweging
1607 C: Geen behandeling, placebo of ten opzichte van elkaar
1608 O: Symptoomverlichting, patiënttevredenheid, bijwerkingen
1609

1610 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs
1611 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht
1612 naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 280 resultaten op. De
1613 volledige zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

1614
1615 In- en exclusiecriteria:
1616 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
1617 als volgt:

- 1618 • Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews
- 1619 over RCT's en CCT's;
- 1620 • Patiënten in de palliatieve fase met obstipatie (met of zonder behandeling met opioïden);
- 1621 • De interventie bestaat uit een niet-medicamenteuze behandeling, gericht op behandeling van
- 1622 obstipatie;
- 1623 • De controle interventie bestaat uit geen behandeling, placebo, of een andere behandeling;
- 1624 • Tenminste één uitkomstmaat genoemd in de PICO is gerapporteerd.

1625
1626 Literatuur is geëxcludeerd wanneer het een conference abstract betrof, de studie interventies
1627 onderzocht in een niet-palliatieve patiëntengroep, wanneer er geen kwalitatieve data werd
1628 gepresenteerd of wanneer er geen sprake was van vergelijkend onderzoek.

1629
1630 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
1631 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 67 referenties geïncludeerd voor
1632 de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn geen
1633 studies geïncludeerd. In de exclusietabel in [bijlage 6](#) is de reden voor exclusie van referenties
1634 toegelicht.

1635
1636 *Resultaten*

1637 Het literatuuronderzoek identificeerde geen studie die aan de inclusiecriteria voldeed waarin het effect
1638 van niet-medicamenteuze behandeling ter behandeling van obstipatie is onderzocht bij patiënten in
1639 de palliatieve fase.

1640
1641 **Conclusie**

**Geen
GRADE**

Er zijn geen studies gevonden waarin (on)gunstige effecten van niet-medicamenteuze behandelingen ter behandeling van obstipatie zijn onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase.

1642
1643
1644 **Overwegingen**

1645 Er is geen literatuur gevonden over het effect van niet-medicamenteuze behandeling van
1646 symptomatische obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase. Wel is er enig bewijs over het effect van
1647 niet-medicamenteuze maatregelen bij patiënten met obstipatie bij andere patiëntengroepen.

1648
1649 Vezelinname leidt tot een toename in frequentie en gewicht van de ontlasting, verbetering van de
1650 consistentie van de ontlasting en vermindering van de ervaren klachten door de patiënt [McRae
1651 2020].

1652 Te snel opvoeren van de vezelinname kan bij sommige patiënten gepaard gaan met een opgeblazen
1653 gevoel, winderigheid, diarree en meer buikpijn. Om die reden is het advies om de vezelinname
1654 langzaam te vermeerderen tot 35 gr/dag (zie [bijlage 12](#)).

1655 Het gebruik van een vezelrijk dieet is alleen effectief wanneer het gecombineerd wordt met een
1656 verhoogde vochtopname [Pannemans 2020, Serra 2020]. Voorwaarde voor behandeling met vezels
1657 is een vochtintake van minimaal 1,5 l/24 uur.

1658 Er wordt een vochtintake van 1,5-2 liter geadviseerd, mits haalbaar voor de patiënt in de palliatieve
1659 fase. Er zijn verschillende studies die weinig inname van vocht laten zien als een risicofactor voor

1660 obstipatie. Er zou gesteld kunnen worden dat inname van vocht enigszins preventief werkt, maar bij
1661 ernstige obstipatie zal alleen behandeling met toename van inname van vocht onvoldoende zijn
1662 [Boilesen 2017].

1663

1664 Naast vezelinname en vochtinname wordt geadviseerd zoveel mogelijk te bewegen. Dit draagt bij tot
1665 een vermindering van harde ontlasting, minder onvolledige defecaties en een kortere transit time.
1666 Deze verschillen werden gevonden bij gelijk blijven van vocht en vezelinname [de Schryver 2005]

1667

1668 Abdominale massage kan leiden tot vermindering van obstipatie klachten en kan leiden tot
1669 meer darmbewegingen. Diverse gerandomiseerde studies laten een effect zien van abdominale
1670 massage op opioïdgeïnduceerde obstipatie (Yildirim 2019), postoperatieve obstipatie [Turan 2016],
1671 obstipatie bij de ziekte van Parkinson [McClurg 2016], patiënten op de intensive care [Dheghan 2016]
1672 en functionele obstipatie [Birimoglu Okuy 2019, Lämås 2009]. De massage vindt in een rustige en
1673 veilige omgeving plaats. De patiënt ligt op bed. De patiënt ademt een paar keer diep om de
1674 ontspanning te verbeteren. De massage bestaat uit een hand- en buikmassage van respectievelijk 8
1675 en 7 minuten om tactiele receptoren in de huid te stimuleren. De handmassage bestaat uit strijken en
1676 cirkelvormige bewegingen op de handrug, handpalm en vingers. Vervolgens wordt de buikmassage
1677 uitgevoerd. Bij de buikmassage worden zachte bewegingen met enige druk, zowel longitudinaal,
1678 transversaal en cirkelvormig in de richting van de dikke darm uitgevoerd. Het is van belang te zorgen
1679 voor een systematisch bewegingspatroon omdat herkenning bijdraagt aan een gevoel van
1680 ontspanning en veiligheid.

1681

1682 In een prospectieve, gerandomiseerde studie bij verpleeghuispatiënten werden twee groepen
1683 patiënten met obstipatie vergeleken [Huang 2015]. Een controlegroep welke standaardzorg kregen
1684 werd vergeleken met patiënten die advies en hulp kregen met alle bovengenoemde preventieve
1685 adviezen (toename vezels (25-30 gr), vocht (1,5-2l) en beweging (dagelijks 30 min) en dagelijks
1686 buikmassage). Uit deze studie bleek dat de ontlastingsfrequentie in de interventie groep iets groter
1687 was dan in de controlegroep maar dat de gemiddelde PAC-SYM-score niet significant verschillend
1688 was.

1689

1690 Verder is de werkgroep van mening dat privacy, frisse lucht, aangepast toilet/postoel, goede én
1691 ontspannen houding (zittend/iets opgetrokken knieën) voorwaarden zijn om de defecatie zo optimaal
1692 mogelijk te laten verlopen.

1693

1694 De werkgroep is van mening dat alle bovengenoemde maatregelen, mits haalbaar, ook effectief zijn
1695 bij obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase. Als de lichamelijke toestand in de loop van het
1696 ziekteproces afneemt, zal de haalbaarheid steeds minder worden. Bovengenoemde interventies
1697 worden ook aangeraden door een Canadese consensusgroep [Librach 2010] en door de richtlijnen
1698 van de ESMO [Larkin 2018] en de MASCC [Davies 2020]. Door alle groepen wordt de beperkte tot
1699 afwezige haalbaarheid bij een groot deel van de patiënten benadrukt

1700

1701 Referenties

- 1702 1. Birimoglu Okuyan C, Bilgili N. Effect of abdominal massage on constipation and quality of life in
1703 older adults: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2019 Dec;47:102219.
- 1704 2. Boilesen SN, Tahan S, Dias FC, Melli LCFL, de Morais MB. Water and fluid intake in the
1705 prevention and treatment of functional constipation in children and adolescents: is there
1706 evidence? *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(4):320-327.
- 1707 3. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC
1708 recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support
1709 Care Cancer.* 2020 Jan;28(1):23-33.

- 1710 4. Dehghan M, Fatehi Poor A, Mehdipoor R, Ahmadinejad M. Does abdominal massage improve
1711 gastrointestinal functions of intensive care patients with an endotracheal tube?: A randomized
1712 clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2018 Feb;30:122-128.
- 1713 5. Huang TT, Yang SD, Tsai YH, Chin YF, Wang BH, Tsay PK. Effectiveness of individualised
1714 intervention on older residents with constipation in nursing home: a randomised controlled trial.
1715 *Journal of Clinical Nursing*. 2015;23-24;3449–3458.
- 1716 6. Lämås K, Lindholm L, Stenlund H, Engstrom B, Jacobsson C. Effects of abdominal massage in
1717 management of constipation: a randomized controlled trial. *International Journal of Nursing
1718 Studies*. 2009;46 (6);759–767.
- 1719 7. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO
1720 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
1721 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv111-iv125.
- 1722 8. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, Syme A; Canadian
1723 Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness.
1724 Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced,
1725 progressive illness. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Nov;40(5):761-73.
- 1726 9. Mori H, Suzuki H, Hirai Y, Okuzawa A, Kayashima A, Kubosawa Y, Kinoshita
1727 10. McClurg D, Hagen S, Jamieson K, Dickinson L, Paul L, Cunnington A. Abdominal massage for
1728 the alleviation of symptoms of constipation in people with Parkinson's: a randomised controlled
1729 pilot study. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):299-303.
- 1730 11. McRae MP. Effectiveness of Fiber Supplementation for Constipation, Weight Loss, and
1731 Supporting Gastrointestinal Function: A Narrative Review of Meta-Analyses. *J Chiropr Med*.
1732 2020;19(1): 558-64.
- 1733 12. Pannemans J, Masuy I, Tack J. Functional Constipation: Individualising Assessment and
1734 Treatment. *Drugs*. 2020;80(10):947–963.
- 1735 13. Schryver de AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, Vries de WR, Berge van-
1736 Henegouwen GP. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients
1737 complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(4),422-429
- 1738 14. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, Hungin APS, Layer P, Mendive
1739 JM, Pfeifer J, Rogler G, Scott SM, Simrén M, Whorwell P; Functional Constipation Guidelines
1740 Working Group. European Society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional
1741 constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2).
- 1742 15. Turan N, Aşt TA. The Effect of Abdominal Massage on Constipation and Quality of Life.
1743 *Gastroenterol Nurs*. 2016 Jan-Feb;39(1):48-59.
- 1744 16. Yıldırım D, Can G, Köknel Talu G. The efficacy of abdominal massage in managing opioid-
1745 induced constipation. *Eur J Oncol Nurs*. 2019 Aug;41:110-119.
- 1746

1747 7.4 Behandeling van symptomatische obstipatie met laxantia

1748 **Uitgangsvraag:**

1749 Welke laxantia zijn geschikt voor de behandeling van symptomatische obstipatie bij patiënten in de
1750 palliatieve fase?
1751

1752 *Aanbevelingen*

- 1754 • Indien niet medicamenteuze/preventieve maatregelen ongewenst, niet haalbaar of niet effectief
1755 zijn: start met een osmotisch laxans, waarbij de voorkeur uitgaat naar macrogol of
1756 magnesiumhydroxide. Maak een keuze op basis van de voorkeur van de patient en/of de arts.
- 1757 • Informeer de patiënt dat er bij macrogol niet (noodzakelijk) meer gedronken hoeft te worden dan
1758 nodig is om het op te lossen (70 ml).
- 1759 • Informeer de patiënt bij gebruik van magnesiumhydroxide dat deze tabletten voor de laxerende
1760 werking niet gekauwd hoeven te worden. Voor het maagbeschermende effect is kauwen wel
1761 noodzakelijk.

- 1762 • Indien macrogol en magnesiumhydroxide als onprettig ervaren worden, kan gekozen worden voor
1763 lactulose.
 - 1764 • Evalueer het effect elke 2-3 dagen en hoog bij onvoldoende effect zo nodig op tot de maximale
1765 dosering of combineer het met een contact laxans.
 - 1766 • Overweeg bij ernstige obstipatie ondanks behandeling met een osmotisch laxans en een
1767 contactlaxans verwijzing naar een MDL-arts voor behandeling met linaclotide.
 - 1768 • Overweeg bisacodyl supp. in de volgende situaties:
1769 ○ als orale inname van een laxans niet mogelijk of niet gewenst is;
1770 ○ bij incontinentie voor ontlasting (bijv. bij een dwarslaesie);
1771 ○ bij zeer frequente defecatie;
 - 1772 • Overweeg eenmalig colonlavage met macrogol in hoge dosering, magnesiumsulfaat
1773 (bitterwater), picozwavelzuur/magnesiumoxide/citroenzuur of natrium-kalium/
1774 magnesiumsulfaat bij ernstige obstipatie, niet reagerend op oraal en rectaal toegediende
1775 laxantia.
- 1776 Zie [Tabel 1](#) voor de geadviseerde middelen en doseringen.
1777

1778 **Methode:** evidence based
1779

1780 **Literatuuronderzoek 1**

1781 Onderzoeksvraag 1

1782 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
1783 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

1784

1785 Wat zijn de (on)gunstige effecten van behandeling met laxantia van obstipatie bij patiënten in de
1786 palliatieve fase die geen opioïden ontvangen?
1787

- P: Patiënten in de palliatieve fase met obstipatie die geen opioïden ontvangen
I: Laxantia (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide, lactulose, lactitol, magnesiumsulfaat, natriumfosfaat, bisacodyl, sennosiden, prucalopride, linaclotide, (micro-)klysma, natriumdocusaat)
C: Geen behandeling, placebo of ten opzichte van elkaar
O: Symptoomverlichting, patiënttevredenheid, bijwerkingen

1788

1789 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

1790 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht
1791 naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 280 resultaten op. De
1792 volledige zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).
1793

1794

1794 In- en exclusiecriteria

1795 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
1796 als volgt:

- 1797 • Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews
1798 over RCT's en CCT's;
- 1799 • Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met obstipatie;
- 1800 • Patiënten worden niet behandeld met opioïden;
- 1801 • De interventie bestaat uit behandeling met laxantia gericht op het verbeteren van de obstipatie;
- 1802 • De controle interventie bestaat uit een andere behandeling, placebo, of geen behandeling;
- 1803 • De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.
1804

1805

1805 Literatuur is geëxcludeerd wanneer het een conference abstract betrof, de studie interventies
1806 onderzocht in een niet-palliatieve patiëntengroep, wanneer er geen kwalitatieve data werd
1807 gepresenteerd of wanneer er geen sprake was van vergelijkend onderzoek.

1808
1809 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
1810 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 67 referenties geïncludeerd voor
1811 de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst is een
1812 systematische review definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in [bijlage 6](#)
1813 is de reden voor exclusie van 66 referenties toegelicht.

1814
1815 **Resultaten**

1816 Beschrijving van de studies

1817 De zoekactie identificeerde een systematische review die voldeed aan de in- en exclusiecriteria
1818 [Candy 2015]. De review is onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn de kenmerken van de
1819 review, het risico op bias en de resultaten bondig beschreven. Een volledig overzicht van de
1820 karakteristieken van de geïncludeerde studies is gegeven in [bijlage 7](#).

1821
1822 De systematische review van Candy [2015] includeerde vijf RCT's waarvan er drie RCT's
1823 behandeling van obstipatie met laxantia onderzochten [Sykes 1991a, Sykes 1991b, Tarumi 2013].
1824 Deze drie studies onderzochten verschillende vergelijkingen en zijn als afzonderlijke studies
1825 beschreven. De review van Candy [2015] heeft een laag risico op bias. Er was een gedetailleerde
1826 beschrijving van de methoden en de geïncludeerde studies en er werd rekening gehouden met bias in
1827 de geïncludeerde studies. De enige gebreken waren dat de review niet vermeldde of data extractie
1828 door twee onafhankelijke onderzoekers was uitgevoerd en dat informatie over de sponsoring van de
1829 geïncludeerde studies ontbrak.

1830
1831 In de studie van Sykes [1991a] kregen hospice-patiënten met kanker co-danthrameer (een
1832 combinatie van danthron en poloxameer) of lactulose gecombineerd met senna [Sykes 1991a]. De
1833 studie werd uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk. Er werden 117 patiënten geïncludeerd waarvan 51
1834 patiënten (44%) de cross-over voltooiden en geëvalueerd konden worden. Hiervan werd een deel van
1835 de patiëntgroep behandeld met opioïden. Zeventien patiënten werden behandeld met ≥ 80 mg/dag
1836 van een sterk opioïd (diamorfine of morfine), 21 patiënten gebruikten een lagere dosering en 13 geen
1837 behandeling met opioïden.

1838 De studie gebruikte een cross-over design. Het is onduidelijk hoe lang de patiënten in totaal vervolgd
1839 zijn. De studie heeft een hoog risico op bias. Het is niet duidelijk of een betrouwbare
1840 randomisatiemethode is gebruikt en of de allocatie van de behandeling geblindeerd was. Deelnemers
1841 en behandelaars waren niet geblindeerd voor de behandeling. Zesenzestig patiënten (56%) van de
1842 patiënten viel uit. Er werd geen intention-to-treat analyse gebruikt.

1843
1844 In een niet gepubliceerde studie van Sykes [1991b] werd het effect van magnesiumhydroxide met
1845 vloeibaar paraffine vergeleken met lactulose gecombineerd met senna [Sykes 1991b]. De studie werd
1846 uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk. Er werden 118 patiënten geïncludeerd, waarvan 42 patiënten
1847 (36%) de cross-over voltooiden en konden geëvalueerd konden worden. Deze patiënten kregen
1848 opioïden, maar er is niet beschreven hoeveel patiënten opioïden kregen en in welke dosering.

1849 De studie gebruikte een cross-over design. De doseringen werden aangepast afhankelijk van de
1850 respons. De gemiddelde dosering magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine was de eerste week
1851 45 ml en de tweede week 48 ml. De gemiddelde dosering van lactulose gecombineerd met senna
1852 was in de eerste week 38 ml en in de tweede week 34 ml.

1853 De studie heeft een hoog risico op bias. Het is niet duidelijk of een betrouwbare randomisatiemethode
1854 gebruikt is en of de allocatie van de behandeling geblindeerd was. Deelnemers en behandelaars
1855 waren niet geblindeerd voor de behandeling. Zesenzeventig (66%) van de 118 patiënten vielen uit
1856 voor het einde van de studie. De studie rapporteert dat niemand uitviel vanwege onvoldoende
1857 werking van de behandeling. Er werd geen intention-to-treat analyse gebruikt.

1858

1859 In de studie van Tarumi [2013] werd de toegevoegde waarde van docusaat aan de behandeling met
1860 senna onderzocht. De studie werd uitgevoerd in Canada. Er werden 74 patiënten geïncludeerd.
1861 Patiënten hadden bijna allemaal kanker (95%) en werden gerekruteerd in hospices. Alle patiënten
1862 startten met of gebruikten reeds een opioïd (niet gespecificeerd).
1863 De interventiegroep (n=35) ontving 2dd 100 mg docusaat. De controlegroep (n=39) ontving tweemaal
1864 daags een placebo. Beide groepen kregen één tot driemaal daags 1-3 x 8,6 mg senna. De
1865 behandeling duurde in beide groepen tien dagen.
1866 De studie heeft een laag risico op bias. Er was een betrouwbare randomisatiemethode gebruikt en de
1867 studie werd dubbelblind uitgevoerd. Achttien patiënten vielen uit. De redenen voor uitval in de
1868 docusaat met senna-groep (10 patiënten) waren divers: niet kunnen slikken van de medicatie (2x),
1869 stoppen met inname van alle orale medicatie (3x), wens van de familie (2x), overlijden door andere
1870 oorzaken (2x) en verhuizing (1x). De redenen voor uitval in de placebo plus senna-groep (8 patiënten)
1871 waren: niet kunnen slikken van de medicatie (5x), medicatietoedieningsfout (1x), wens van de familie
1872 (1x) en verwijdering uit de studie om onbekende reden (1x).

1873

1874 Beschrijving van de resultaten

1875

1876 *Co-danthrameer versus lactulose met senna*

1877 Sykes [1991a] onderzochten co-danthrameer ten opzichte van lactulose gecombineerd met senna.
1878 De behandelingen werden tweemaal daags gedurende een week aangeboden. De dosering is niet
1879 beschreven.

1880

1881 Effectiviteit

1882 In een subgroep van patiënten met een hoge dosering opioïden (≥ 80 mg diamorfine of morfine) werd
1883 een verschil gevonden tussen beide behandelingen: de combinatie van lactulose en senna zorgde
1884 voor een hogere ontlastingsfrequentie ($p < 0,01$). Dit verschil werd niet gevonden bij patiënten met een
1885 lagere dosering opioïden of bij patiënten die geen opioïden kregen.

1886 Patiënten die co-danthrameer kregen hadden vaker geen ontlasting gedurende de behandelweek. Dit
1887 gebeurde in deze groep elf keer versus eenmaal in de senna met lactulosegroep ($p = 0,01$). Bij vijftien
1888 patiënten in de senna met lactulosegroep werd de laxerende behandeling gedurende 24 uur
1889 opgeschort tegenover vijf patiënten in de behandelgroep met co-danthrameer ($p = 0,05$). De
1890 gerapporteerde gemiddelde verandering in de beoordeling van de darmfunctie door patiënten was
1891 niet significant verschillend tussen geneesmiddelen. Negentien patiënten hadden een extra
1892 laxermiddel nodig tijdens de behandeling met co-danthrameer tegenover vijf patiënten in de senna
1893 met lactulosegroep.

1894

1895 Patiënttevredenheid

1896 Patiëntvoorkeur was gelijk voor beide behandelingen, waarbij twee keer zoveel patiënten aangaven
1897 de smaak van co-danthrameer onaangenaam te vinden dan die van lactulose gecombineerd met
1898 senna.

1899

1900 Bijwerkingen

1901 Twee patiënten rapporteerden peri-anale pijn en brandend gevoel tijdens het gebruik van co-
1902 danthrameer. Diarree die resulteerde in de stopzetting van de laxerende therapie kwam vaker voor bij
1903 lactulose en senna dan bij co-danthrameer (15 versus 5).

1904

1905 GRADE evidence profiel

1906 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd
1907 onderzoek. De bewijskracht met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige methodologische
1908 beperkingen. Daarnaast is de bewijskracht ook met een niveau verlaagd vanwege onnauwkeurigheid.
1909 De patiëntengroep was klein en de betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor kan geen precieze
1910 schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op zeer laag.

1911

1912 *Magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine versus lactulose met senna*

1913 Sykes [1991b] onderzocht lactulose gecombineerd met senna ten opzichte van magnesiumhydroxide

1914 met vloeibaar paraffine. De dosering werd aangepast aan de respons. De gemiddelde dosis

1915 magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine was 45 ml per dag (week 1) en 49 ml per dag (week 2)

1916 Voor senna met lactulose was dit 38 ml per dag (week 1) en 34 ml per dag (week 2). Patiënten

1917 wisselden na een week naar de andere behandelgroep.

1918

1919 Effectiviteit

1920 De onderzoekers rapporteerden geen verschil in symptoomverlichting tussen beide groepen, ook niet

1921 in subgroepen met verschillende doseringen opioïden. In beide groepen hadden patiënten extra

1922 laxeermiddelen nodig. Een significant groter deel van de deelnemers had deze nodig tijdens het

1923 gebruik van senna met lactulose in vergelijking met magnesiumhydroxide met vloeibare paraffine. Er

1924 zijn geen kwantitatieve gegevens bekend.

1925

1926 Patiënttevredenheid

1927 In het algemeen was de patiënttevredenheid hoger in de lactulose met senna groep: 8/32 gaf de

1928 voorkeur aan magnesiumhydroxide plus vloeibare paraffine) versus 19/32 aan senna- en

1929 lactulosegroep. Ook beoordeelden patiënten hun obstipatie, diarree en hun darmfunctie positiever in

1930 de lactulose met senna-groep, maar dit verschil was niet statistisch significant.

1931

1932 Bijwerkingen

1933 Er was geen statistisch significant verschil in de rapportage van diarree. In beide groepen vond één

1934 deelnemer de behandeling ondraaglijk misselijkmakend. Een deelnemer, die senna met lactulose

1935 gebruikte, ervoer ernstige buikpijn.

1936

1937 GRADE evidence profiel

1938 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd

1939 onderzoek. De bewijskracht met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige methodologische

1940 beperkingen. Daarnaast is de bewijskracht ook met een niveau verlaagd vanwege onnauwkeurigheid.

1941 De patiëntengroep was klein en de betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor kan geen precieze

1942 schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op zeer laag.

1943

1944 *Docusaat met senna versus placebo met senna*

1945 Tarumi [2013] onderzocht de toegevoegde waarde van docusaat aan de behandeling met senna.

1946 Docusaat werd gedurende tien dagen gedoseerd op 100 mg tweemaal daags plus sennosides (1-3dd

1947 8,6 mg p.o.). De placebobehandeling werd in gelijke frequentie aangeboden, tweemaal daags met

1948 sennosides (1-3dd 8,6 mg p.o.).

1949

1950 Effectiviteit

1951 Er werd geen relatie gezien tussen de behandeling en de frequentie of het volume van de ontlasting.

1952 Het gemiddelde verschil in aantal stoelgangen tussen de docusaatgroep en de placebogroep was

1953 0,05 (95% BI -0,09 tot 0,19; p=0,58). Het gemiddelde verschil in volume is niet gerapporteerd. 54,2%

1954 van de docusaatgroep had een groot (niet gedefinieerd) volume ontlasting versus 43,9% van de

1955 placebogroep; voor een intermediair volume, laag volume en een veegje ontlasting waren de

1956 percentages resp. 30,2% versus 31,2%, 12,3% versus 20,7% en 3,3% versus 4,2% (p=0,06).

1957 Het type ontlasting verschilde wel tussen de groepen. Gemeten met de Bristol Stoelgang Schaal

1958 hadden meer deelnemers in de docusaat met senna-groep meer deelnemers Type 3 ontlasting

1959 (worstvormig, scheuren in het oppervlak) en Type 6 (papperige ontlasting). In de placebogroep

1960 hadden meer deelnemers een Type 4 ontlasting (glad en zacht) en Type 5 (zachte klodders) (p =

1961 0,01).

1962 Er werden geen significant verschil gevonden tussen de perceptie van patiënten van de moeilijkheid
1963 (noodzaak om te persen) of volledigheid (gevoel van volledige evacuatie) van de defecatie. In de
1964 docusaatgroep werd de stoelgang door 32,5% (13/40) als moeilijk ervaren. In de placebogroep was
1965 dat 25,0% (14/56)(p=0,57). T.a.v. gevoel van volledige evacuatie waren de percentages resp. 73,5%
1966 en 78,6% (p=0,77).

1967

1968 Patiënttevredenheid

1969 Patiënttevredenheid werd niet onderzocht.

1970 Bijwerkingen

1971 Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd.

1972

1973 GRADE evidence profiel

1974 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd

1975 onderzoek. De bewijskracht met een niveau verlaagd vanwege het hoge aantal patiënten dat uitviel

1976 (methodologische beperkingen). Daarnaast is de bewijskracht ook met een niveau verlaagd vanwege

1977 onnauwkeurigheid. De patiëntengroep was klein en de betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor

1978 kan geen precieze schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op laag.

1979

1980 **Conclusies laxantia in de palliatieve fase**

1981 Co-danthrameer met poloxameer versus lactulose met senna

**Ze
er
laag**

Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat behandeling met co-danthrameer minder effectief is dan lactulose met senna in het behandelen van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.

[Sykes 1991a]

1982

**Geen
GRADE**

Er zijn geen studies gevonden waarin patiënttevredenheid bij gebruik van co-danthrameer versus lactulose met senna is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.

1983

**Ze
er
laag**

Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat behandeling met co-danthrameer minder bijwerkingen (diarree) geeft dan lactulose met senna bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.

[Sykes 1991a]

1984

1985 Magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine versus lactulose met senna

**Ze
er
laag**

Het is onduidelijk of er verschil is in effectiviteit tussen magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine of lactulose met senna bij het behandelen van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.

[Sykes 1991b]

1986

**Ze
er
laag**

Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden de voorkeur geven aan een behandeling van obstipatie met lactulose met senna ten opzichte van magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine.

[Sykes 1991b]

1987

**Ze
er
laag**

Het is onduidelijk of magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine of lactulose met senna vaker bijwerkingen geeft bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die starten met opioïden.

[Sykes 1991b]

1988

1989 Docusaat met senna versus placebo met senna

1990	Laag	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met docusaat met senna niet effectiever is dan een placebo met senna in het behandelen van obstipatie bij patiënte in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden. [Tarumi 2013]								
1991	Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin patiënttevredenheid bij gebruik van docusaat met senna versus placebo met senna is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.								
1992	Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin bijwerkingen van docusaat met senna versus placebo met senna is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.								
1993										
1994										
1995		Literatuuronderzoek 2								
1996		<u>Onderzoeksvraag 2</u>								
1997		Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur gedaan. Hierbij is gekeken naar patiënten met obstipatie, ongeacht de oorzaak en context.								
1998		De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:								
1999		Wat is het verschil in bijwerkingen tussen lactulose en lactitol (importal) en macrogol bij patiënten met obstipatie?								
2000		<table border="0"> <tr> <td>P</td> <td>Patiënten met obstipatie</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Lactulose</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Lactitol, macrogol</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>Bijwerkingen</td> </tr> </table>	P	Patiënten met obstipatie	I	Lactulose	C	Lactitol, macrogol	O	Bijwerkingen
P	Patiënten met obstipatie									
I	Lactulose									
C	Lactitol, macrogol									
O	Bijwerkingen									
2001										
2002		<u>Zoeken naar wetenschappelijk bewijs</u>								
2003		Op 24 maart 2021 is in de databases Medline en Embase gezocht naar systematische reviews,								
2004		RCT's, CCT's en observationeel onderzoek. De zoekactie leverde na ontdebellen 158 resultaten op.								
2005		De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 6 .								
2006										
2007		<u>In- en exclusiecriteria</u>								
2008		De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden als volgt:								
2009										
2010		• Systematische reviews, (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek of observationeel onderzoek;								
2011		• Vergelijkend onderzoek								
2012		• Volwassen patiënten (>18 jaar) met obstipatie								
2013		• Er wordt een vergelijking gemaakt tussen tenminste twee van de drie genoemde medicijnen								
2014		• De uitkomstmaten zijn gerapporteerd								
2015										
2016		De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 8 referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Indirect bewijs werd gevonden en geïncludeerd. Dit betrof twee systematische reviews [Lee-Robichaud 2010; Mueller-Lissner 2010] en een RCT [Chassagne 2017]. In de exclusietabel in bijlage 6 is de reden voor exclusie van de overige 5 studies toegelicht.								
2017										
2018										
2019										
2020										
2021										
2022										
2023		Resultaten								
2024		<u>Beschrijving van de studies</u>								
2025		Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag zijn twee systematische reviews [Lee-Robichaud 2010; Mueller-Lissner 2010] en een RCT [Chassagne 2017] gevonden.								
2026										

2027 Hieronder zijn de kenmerken van de geïncludeerde studies, het risico op bias en de resultaten bondig
2028 beschreven. Een volledig overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies is gegeven in
2029 [bijlage 7](#).

2030

2031 *Systematische review*

2032 Lee-Robichaud et al. [2010] voerden een systematische review uit waarin zij het effect van lactulose
2033 afzetten tegen macrogol bij de behandeling van chronische obstipatie en obstipatie met fecale
2034 impactie. Zij includeerden tien RCT's, waar gezamenlijk 868 patiënten zijn onderzocht. Het betrof 322
2035 volwassen patiënten en 546 kinderen met obstipatie. De studies waarin kinderen werden onderzocht
2036 worden hier verder niet besproken, omdat deze studies niet aan de inclusiecriteria voldoen [Candy
2037 2006, Dupont 2006, Voskuil 2004]. Vijf studies uit de review van Lee-Robichaud onderzochten
2038 bijwerkingen [Attar 1999, Bounik 2004, Freedman 1997, Wang 2007, Zhang 2003]. De studie van
2039 Zhang was echter in het Chinees gepubliceerd. Zodoende zijn deze uitkomsten niet meegenomen.
2040 Mueller-Lissner et al. [2010] voerden een systematische review uit waarin het effect van niet-
2041 medicamenteuze interventies, verschillende soorten laxeremiddelen, prostaglandinederivaten en 5-
2042 HT4-agonisten werden onderzocht bij volwassenen met idiopathische chronische obstipatie (Mueller-
2043 Lissner and Wald 2010). Ze includeerden in totaal 51 studies, waaronder twee RCT's waarin lactitol
2044 en lactulose zijn vergeleken.

2045

2046 Chassagne et al. [2017] voerden een RCT uit onder 246 patiënten met een leeftijd van boven de 70
2047 jaar met chronische obstipatie [Chassagne 2017]. Patiënten kregen ofwel lactulose of macrogol 4000
2048 voor een duur van zes maanden. Bijwerkingen van de medicatie werden dagelijks bijgehouden door
2049 de patiënt of een verpleegkundige.

2050

2051 *Risk of bias*

2052 De systematische review van Lee-Robichaud et al. heeft een laag risico op bias. Er is een valide
2053 procedure gebruikt om literatuur te identificeren, te selecteren en om de data te extraheren.
2054 De RCT's die geïncludeerd zijn in de review van Lee-Robichaud et al. [2010] hadden allen op een
2055 RCT na [Freedman 1997] meerdere beperkingen. De randomisatie en/of allocatie van de toewijzing
2056 waren onvolledig beschreven waardoor het niet duidelijk is of er valide procedures zijn gebruikt. Twee
2057 RCT's waren niet dubbelblind uitgevoerd [Attar 1999, Bounik 2004]. In een studie was sprake van
2058 hoge uitval van studiedeelnemers [Wang 2007] en in drie studies was er mogelijk sprake of
2059 onduidelijkheid over selectief rapporteren van uitkomsten [Attar 1999, Bounik 2004, Wang 2007].
2060 De review van Mueller-Lissner et al. heeft een hoog risico op bias [Mueller-Lissner 2010]. Er staat niet
2061 beschreven hoeveel artikelen de zoekstrategie opleverde, op welke manier selectie en data-extractie
2062 hebben plaatsgevonden, de geïncludeerde studies staan niet in detail omschreven en er heeft geen
2063 risk of bias beoordeling van de geïncludeerde studies plaatsgevonden.
2064 De RCT van Chassagne et al. heeft een laag risico op bias [Chassagne 2017]. De studie was
2065 geblindeerd en er werd een ITT analyse uitgevoerd. De enige beperking was de gebruikte
2066 randomisatiemethode, waarbij gebruik werd gemaakt van een vooropgestelde lijst, die in het beheer
2067 was van de sponsor.

2068

2069 *Beschrijving van de resultaten*

2070

2071 *Lactulose versus macrogol*

2072 Attar et al. [1999] vonden geen significante verschillen tussen de twee behandelingsgroepen met
2073 betrekking tot de mediane dagelijkse scores betreffende abdominale pijn, opgeblazen gevoel, flatus of
2074 rommelingen in de buik.

2075 Bouhnik et al. [2004] rapporteerden bij acht patiënten in de lactulosegroep en vijf in de macrogolgroep
2076 gezamenlijk 17 bijwerkingen (p-waarde = 0,39). Tijdens het onderzoek werden geen ernstige
2077 bijwerkingen gemeld. Het aantal voortijdige studiebeëindigingen was vergelijkbaar in beide groepen

2078 (drie in de macrogolgroep en vier in de lactulosegroep). Ze waren allemaal het gevolg van
2079 bijwerkingen, zoals buikpijn of een opgezet buik.
2080 Freedman et al. [1997] vonden geen verschil in ernstige buikkrampen tussen de twee
2081 behandelgroepen. In beide groepen vielen er geen patiënten uit vanwege bijwerkingen.
2082 Wang et al. [2007] vonden geen ernstige bijwerkingen of afwijkingen bij laboratoriumonderzoek en
2083 lichamenlijk onderzoek in beide groepen.
2084 In de RCT van Chassagne [2017] werd een niet-significant verschil in het optreden van bijwerkingen
2085 gevonden tussen beide laxeermiddelen (Chassagne 2017). 11,8% in de lactulosegroep en 16,9% in
2086 de macrogolgroep rapporteerde een behandeling-gerelateerde bijwerking (p=0,25), voornamelijk
2087 diarree en buikpijn.

2088
2089 *Bewijskracht*

2090 De resultaten zijn afkomstig uit RCT's. Zodoende begon de bewijskracht hoog. Het bewijs is
2091 afkomstig van patiënten die geen palliatieve zorg krijgen (indirectheid). Daarnaast is de bewijskracht
2092 verlaagd vanwege het hoge risico op bias. De bewijskracht is ook verlaagd vanwege het lage aantal
2093 events (onnauwkeurigheid) en klinische heterogeniteit in de bijwerkingen. Zodoende kwam de
2094 bewijskracht uit op zeer laag.

2095
2096 *Lactitol versus lactulose*

2097 De systematische review van Mueller-Lissner [2010] bevatte twee RCT's [Hammer 1992;
2098 Heitland 1988] waarin lactitol en lactulose werden vergeleken. In één van deze RCT's werd een
2099 verschil in bijwerkingen waargenomen, waarbij 31% van de patiënten met lactitol bijwerkingen
2100 rapporteerde vergeleken met 62% in de patiënten met lactulose. Er wordt niet gerapporteerd om
2101 welke bijwerkingen het ging. In de andere RCT werden geen verschillen tussen beide groepen
2102 waargenomen.

2103
2104 *Bewijskracht*

2105 De resultaten zijn afkomstig uit RCT's. Zodoende begon de bewijskracht hoog. Het bewijs is
2106 afkomstig van patiënten die geen palliatieve zorg krijgen (indirectheid). Daarnaast is de bewijskracht
2107 verlaagd vanwege het hoge risico op bias. De bewijskracht is ook verlaagd met twee niveaus
2108 vanwege het lage aantal events (onnauwkeurigheid). Zodoende kwam de bewijskracht uit op zeer
2109 laag.

2110
2111 De incidentie van bijwerkingen bij gebruik van lactulose of lactitol bij patiënten met obstipatie in de
2112 palliatieve fase is onduidelijk. Indirect bewijs levert tegenstrijdige resultaten op t.a.v. de incidentie.

2113
2114 **Conclusies**

Zeer laag	Er is geen verschil in de incidentie van bijwerkingen bij gebruik van lactulose of macrogol bij patiënten met obstipatie. Het bewijs hiervoor is echter indirect en zeer onzeker. [Attar 1999, Bounik 2004, Freedman 1997, Wang 2007, Chassagne 2007]
------------------	--

2115

Zeer laag	De incidentie van bijwerkingen bij gebruik van lactulose of lactitol ter behandeling van patiënten met obstipatie is onduidelijk. Indirect bewijs levert tegenstrijdige resultaten op t.a.v. de incidentie. [Hammer 1992, Heitland 1988]
------------------	---

2116
2117 **Overwegingen**

2118 Er is nauwelijks onderzoek verricht naar de effectiviteit van laxantia bij de behandeling van obstipatie
2119 in de palliatieve fase. De middelen die in de beschreven studies zijn onderzocht zijn deels niet
2120 beschikbaar in Nederland (co-danthrameer) of alleen verkrijgbaar als klysma (docusaat). Op basis van
2121 de besproken studies kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek laxans.

2122 Aanbevelingen moeten dan ook worden gedaan op basis van klinische ervaring en onderzoek bij
2123 patiënten met functionele obstipatie.

2124 De voorkeur van patiënten gaan over het algemeen uit naar een laxans dat oraal ingenomen kan
2125 worden, een acceptabele smaak heeft, weinig buikkrampen geeft, potent genoeg is om de ontlasting
2126 op gang te krijgen, maar geen diarree geeft. Daarnaast wordt de voorkeur gegeven aan weinig pillen
2127 of kleine volumes drinken [Larkin 2008].

2128 Laxantia worden verdeeld in de volgende groepen (zie ook tabel 1 medicamenten bij obstipatie):

- 2129 • Osmotische laxantia
 - 2130 ○ Oraal: macrogol (al dan niet in combinatie met elektrolyten), magnesiumhydroxide, lactulose,
2131 lactitol, natriumsulfaat, magnesiumsulfaat (bitterwater);
 - 2132 ○ Rectaal: natriumfosfaat;
- 2133 • Contactlaxantia:
 - 2134 ○ Oraal: bisacodyl, senna, sennosiden A+B,
2135 ○ Rectaal: bisacodyl;
- 2136 • Volumevergroterende middelen
 - 2137 ○ Oraal: plantago ovata, sterculiagom (besproken bij niet-medicamenteuze interventies);
- 2138 • Emollientia
 - 2139 ○ Rectaal: natriumlaurylsulfoacetaat, natriumdocusaat
- 2140 • Overige middelen
 - 2141 ○ Oraal: linaclotide, prucalopride

2142

2143 *Osmotische laxantia*

2144 In de dagelijkse praktijk in Nederland worden de osmotische laxantia macrogol, magnesiumhydroxide
2145 en lactulose het meest voorgeschreven.

2146 De effectiviteit van macrogol versus lactulose bij chronische obstipatie en obstipatie met fecale impactie
2147 werd beschreven in een meta-analyse waarin 10 RCT's met gezamenlijk 868 patiënten werden
2148 geïnccludeerd, zowel kinderen als volwassenen [Lee-Robichaud 2010]. De gepoolde resultaten van
2149 twee studies met volwassen patiënten (n=92) liet een voordeel van macrogol ten opzichte van lactulose
2150 zien wat betreft de frequentie van ontlasting (mean difference 0.28, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.10-
2151 0.45). Ook wat betreft de consistentie van de ontlasting, vermindering van buikpijn en gebruik van
2152 aanvullende laxantia was er een voordeel van macrogol ten opzichte van lactulose. In de review van
2153 Mueller-Lissner [2010] werden geen aanvullende studies besproken die macrogol vergeleken met
2154 lactulose bij volwassenen.

2155 Chassagne et al. voerden een RCT uit onder 246 patiënten met een leeftijd van boven de 70 jaar met
2156 chronische obstipatie volgens de Rome I criteria [Chassagne 2017], waarbij PEG 4000 vergeleken werd
2157 met lactulose 10 gram per dag gedurende 6 maanden. Het betrof een kwetsbare groep patiënten die
2158 deels in instellingen woonden. Na start van behandeling nam de frequentie van ontlasting bij ongeveer
2159 75% van de patiënten in beide groepen toe, waarbij de frequentie van de ontlasting steeds hoger was
2160 in de PEG 4000 groep (gemiddelde frequentie 7-7.3/week in de PEG 4000 groep versus 5.5-6.2/ week
2161 in de lactulose groep. In beide groepen was minder sprake van fecale incontinentie, moeite met
2162 defecatie en gevoel van incomplete lediging. 11,8% van de patiënten in de lactulose groep en 16,9%
2163 in de macrogol groep rapporteerde een behandeling-gerelateerde bijwerking (p=0,25), voornamelijk
2164 diarree en buikpijn

2165 In een netwerk meta-analyse [Katelaris 2016] werd macrogol zonder en met elektrolyten indirect
2166 vergeleken met lactulose. Het gemiddelde aantal defecaties per week was significant hoger bij
2167 macrogol zonder elektrolyten (verschil 1,8; 95%BI 1,0-2,8) en macrogol met elektrolyten (verschil 1,9;
2168 95%BI,2-3,6) in vergelijking met lactulose. Er werden geen verschillen gevonden tussen macrogol
2169 zonder en macrogol met elektrolyten. Piche vergeleek macrogol met lactulose met paraffine bij 363
2170 patiënten met functionele obstipatie [Piche 2020]. Er werden geen verschillen in effectiviteit of
2171 bijwerkingen gevonden.

2172 .

2173 Magnesiumhydroxide is geregistreerd voor de behandeling van maagklachten en gastro-oesofageale
2174 reflux en wordt regelmatig off-label voorgeschreven voor behandeling van obstipatie. (NB
2175 Magnesiumoxide wordt in Nederland niet meer geleverd). Het wetenschappelijk bewijs voor de
2176 effectiviteit van magnesiumhydroxide bij de behandeling van obstipatie is zeer beperkt. Er zijn geen
2177 studies die de effectiviteit of bijwerkingen van magnesiumhydroxide in de palliatieve fase onderzoeken.
2178 Wel zijn bij literatuuronderzoek twee studies gevonden waarin de effectiviteit van magnesiumoxide bij
2179 de behandeling van chronische idiopathische obstipatie is onderzocht.

2180 Een kleine dubbelblinde, gerandomiseerde studie onder 34 vrouwelijke patiënten met chronische
2181 obstipatie uit Japan toonde dat patiënten die behandeld werden met magnesiumoxide minder klachten
2182 rapporteerden en een hogere defecatie frequentie hadden [Mori 2019].

2183 In een tweede prospectieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in vier centra in Japan werd
2184 de effectiviteit van senna (1 g/dag), magnesiumoxide (1.5 g/dag) en placebo op de symptoomlast
2185 onderzocht bij 90 patiënten met chronische idiopathische obstipatie [Morishita 2021]. Symptoomlast
2186 werd geëvalueerd middels een door de auteurs zelfontworpen vragenlijst. De resultaten van deze studie
2187 lieten zien dat bij gebruik van zowel senna als magnesiumoxide er spraken was van een significant
2188 verminderde symptoomlast ten opzichte van placebo (percentage patiënten met verminderde
2189 symptoomlast respectievelijk 69.2%, 69.3% en 11.7%, $p < 0,001$). Patiënten die senna of
2190 magnesiumoxide gebruikten hadden een hogere defecatiefrequentie en betere kwaliteit van leven ten
2191 opzichte van de placebogroep.

2192 Ondanks de beperkte wetenschappelijke onderbouwing zijn er in de klinische praktijk goede ervaringen
2193 met het gebruik van magnesiumhydroxide bij de behandeling van obstipatie. Bovendien werkt het
2194 zuurremmend en kan het ingezet worden bij tegelijk voorkomende maagklachten. Dan is kauwen van
2195 de tablet noodzakelijk. Voor het laxerend effect is dit niet nodig.

2196

2197 *Contactlaxantia*

2198 Contactlaxantia bevorderen de motiliteit door prikkeling van het slijmvlies. Hierdoor kunnen ze ook
2199 buikkrampen geven. Het meest bekende contactlaxans is bisacodyl. Sennosiden A+B zijn een
2200 alternatief. Hiermee is veel ervaring in de klinische praktijk. De effectiviteit van bisacodyl bij de
2201 behandeling van chronische obstipatie is onderzocht in een multicenter, dubbelblinde gerandomiseerde
2202 studie, waarbij 368 patiënten met chronische obstipatie volgens de Rome III criteria gerandomiseerd
2203 werden naar ofwel bisacodyl per os (10 mg per dag) ofwel placebo gedurende vier weken [Kamm 2010].
2204 Bij aanvang rapporteerden patiënten in beide groepen gemiddeld 1,1 complete spontane defecaties
2205 per week. Aan het einde van de behandeling hadden patiënten in de bisacodylgroep significant meer
2206 complete spontane defecaties per week vergeleken met de placebogroep (gemiddeld 5,2 versus 1,9).
2207 Bisacodyl was ook superieur aan placebo met betrekking tot scores voor kwaliteit van leven, gemeten
2208 met behulp van de PAQ-QOL vragenlijst. Over het algemeen werd bisacodyl goed verdragen, hoewel
2209 diarree en buikpijn vaker voorkwamen in de bisacodylgroep in vergelijking met de placebogroep
2210 (respectievelijk 53 versus 2 procent en 25 versus 3 procent) [19]. Er is geen overtuigend bewijs dat
2211 chronisch gebruik van stimulerende laxemiddelen structurele of functionele beschadiging van de
2212 dikke darm veroorzaakt. Dit laatste zal in de palliatieve fase vaak ook niet relevant zijn.

2213

2214 *Volumevergrotende laxantia*

2215 Zoals reeds aangegeven bij [niet-medicamenteuze interventies](#) worden vezels (plantago ovata en
2216 sterculiagom) alleen geadviseerd bij voldoende inname van vocht (1,5-2 l/dag).

2217

2218 *Reservemiddelen*

2219 In de richtlijn van de Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) [Davies 2020]
2220 wordt beschreven dat wanneer er ondanks inzet van niet-medicamenteuze interventies en gebruik van
2221 conventionele laxantia sprake blijft van obstipatie behandeling met linaclotide, prucalopride of
2222 lubiprostone kan worden overwogen.

2223 Linaclotide is een guanylaatcyclase-C-receptoragonist met een visceraal analgetische en secretoire
2224 werking. Hierdoor wordt de ontlasting zachter en neemt ook de ontlastingsfrequentie toe. Het Europees

2225 Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft linaclotide goedgekeurd voor de behandeling van obstipatie bij
2226 patiënten met prikkelbare darmsyndroom. Er zijn geen studies naar de effectiviteit van linaclotide bij
2227 behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. Ook zijn er geen studies die behandeling met
2228 linaclotide vergelijken met andere laxantia. Wel is de effectiviteit en veiligheid van linaclotide voor de
2229 behandeling van opioïd-gerelateerde obstipatie onderzocht in een multicenter, fase 2 studie bij
2230 volwassen patiënten met chronische, niet-oncologische pijn [Brenner 2010]. Deze patiënten waren
2231 gemiddeld 53 jaar oud (SD 10.1) en gebruikten gemiddeld een dosering opioïden die vergelijkbaar was
2232 met 98 mg morfine (SD 101.8, *morphine-equivalent dose*). Er werden 254 patiënten gerandomiseerd
2233 naar behandeling met linaclotide 145 ug (n=87), linaclotide 290 ug (n=88) of placebo (n=79) eenmaal
2234 daags. Ten opzichte van de baselineperiode nam in acht weken behandeling de frequentie van het
2235 aantal maal spontane ontlasting per week toe met 2.9 in de groep patiënten die 145 ug linaclotide
2236 gebruikten en 3.5 in de groep patiënten die 290 ug linaclotide gebruikten, versus 1.9 in de placebo
2237 groep. Dit ging gepaard met een zachtere consistentie van de ontlasting, gemeten met behulp van de
2238 Bristol Stoelgang Schaal. Na 6-8 weken gaven patiënten die behandeld werden met linaclotide 145 ug,
2239 linaclotide 290 ug of placebo in respectievelijk 51.7%, 54.0% en 33.3% van de gevallen in een
2240 vragenlijst aan dat zij voldoende symptoomcontrole ervaarden. De belangrijkste bijwerking was diarree.
2241 Hierdoor stopte 1.1% van de patiënten die 145 ug linaclotide gebruikten en 5.7% van de patiënten die
2242 linaclotide 290 ug gebruikten met de medicatie, tegenover 1.3% van de patiënten in de placebo groep.
2243 De werkgroep is van mening dat gebruik van linaclotide kan worden overwogen als behandeling met
2244 conventionele laxantia faalt. Hierbij moet in aanmerking worden genomen dat gezien de vaak
2245 multifactoriële origine van obstipatie in de palliatieve fase de effectiviteit van linaclotide in deze
2246 populatie minder zou kunnen zijn. Daarnaast zouden de bijwerkingen in deze populatie van kwetsbare,
2247 vaak oudere patiënten meer frequent kunnen zijn dan in de beschreven studiep populatie. Aan het
2248 gebruik van linaclotide zijn voorwaarden verbonden, waarbij het middel moet worden voorgeschreven
2249 voor een medisch specialist.

2250
2251 Prucalopride is een is een selectieve serotonine-5-HT₄-receptor agonist met gastro-intestinale
2252 prokinetische activiteit en is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van chronische
2253 obstipatie bij volwassenen die onvoldoende reageert op behandeling met conventionele laxantia
2254 [Prichard, 2018]. Er zijn geen studies naar de effectiviteit van prucalopride bij de behandeling van
2255 obstipatie in de palliatieve fase. Omdat prucalopride niet vergoed wordt door de zorgverzekeraar wordt
2256 het niet geadviseerd.

2257
2258 Lubiprostone is in Nederland niet verkrijgbaar.

2259
2260 *Conclusie*

2261 Bij gebrek aan goed onderzoek moeten aanbevelingen over behandeling van laxantia bij obstipatie bij
2262 patiënten in de palliatieve fase worden gedaan op basis van de klinische praktijk en onderzoek bij
2263 obstipatie door andere oorzaken. Een Canadese consensusgroep [Librach 2010] en de richtlijn van de
2264 ESMO [Larkin 2018] spreken geen duidelijke voorkeur uit. De richtlijn van de ESMO [Davies 2020]
2265 noemt macrogol/elektrolyten als eerste keuze,

2266 De werkgroep is van mening dat een osmotisch laxans de eerste keuze is bij de behandeling van
2267 obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase. Op basis van effectiviteit bij chronische/functionele
2268 obstipatie is er een voorkeur voor macrogol (al dan niet met elektrolyten) boven lactulose [Lee-
2269 Robichaud 2010]. Er zijn geen verschillen in bijwerkingen (zie conclusies literatuuronderzoek).

2270 Hoewel er geen studies zijn over de effectiviteit van magnesiumhydroxide, is de werkgroep van
2271 mening dat macrogol en magnesiumhydroxide equivalente eerstekeus middelen zijn bij de behandeling
2272 van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase. De voorkeuren van de patient en/of de arts bepalen
2273 de keuze. Daarbij kunnen de toedieningsvorm (drank versus tabletten) en de smaak een overweging
2274 zijn.

2275 Er kan bij macrogol (al dan niet met elektrolyten) geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek
2276 preparaat. De smaak kan een probleem zijn. Bij macrogol zijn er meerdere preparaten, die verschillen

2277 qua smaak; bovendien kunnen sommige preparaten in combinatie met yoghurt of sinaasappelsap
 2278 worden gegeven. In de praktijk wordt vaak gedacht dat een goede vochtinname een voorwaarde is voor
 2279 het gebruik van macrogol. Dit is echter een misvatting: er is niet meer vocht noodzakelijk dan nodig is
 2280 voor het oplossen van de macrogol (70 ml).

2281 Het gebruik van magnesiumhydroxide kan worden overwogen als er een voorkeur is voor tabletten
 2282 en/of de smaak van macrogol een probleem is. De grootte van de tabletten is in de praktijk soms een
 2283 bezwaar. Vanwege het risico op hypermagnesiemie wordt geadviseerd terughoudend te zijn met het
 2284 gebruik bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. De tabletten hoeven voor de laxerende
 2285 werking niet gekauwd te worden, maar dat mag wel. Bij simultane maagklachten wordt wel geadviseerd
 2286 ze te kauwen, zodat er ook een maagzuur-remmende werking optreedt.

2287 Colonlavage met macrogol in hoge doseringen, magnesiumsulfaat (bitterwater), picozwavelzuur/
 2288 magnesiumoxide/citroenzuur of natrium-kalium/magnesiumsulfaat is te overwegen bij ernstige
 2289 obstipatie, niet reagerend op oraal en rectaal toegediende laxantia. Deze zijn niet geschikt als
 2290 onderhoudsbehandeling.

2291
 2292 Hoewel niet bewezen is dat osmotische laxantia effectiever zijn dan contactlaxantia en/of minder
 2293 bijwerkingen hebben, zijn contactlaxantia in Nederland over het algemeen tweede keusmiddelen,
 2294 meestal als toevoeging aan een osmotisch laxans. De werkgroep is van mening dat vanwege de
 2295 verschillen in werkingsmechanismen de toevoeging van een contactlaxans aan een osmotisch laxans
 2296 rationeler is dan een combinatie van twee verschillende osmotische laxantia.

2297 Er is geen voorkeur voor bisacodyl of sennosiden A+B.

2298 Rectaal bisacodyl onderscheidt zich van oraal bisacodyl en andere orale laxantia door de andere
 2299 toedieningsweg en door een voorspelbare en vaak snelle werking. Dit kan een voordeel zijn als orale
 2300 toediening van laxantia niet mogelijk of gewenst is, bij incontinentie voor ontlasting (de verzorging is
 2301 dan planbaar) of als er sprake is van zeer frequente defecatie (zodat er gezorgd kan worden voor een
 2302 zo compleet mogelijke evacuatie van het rectum in een keer).

2303 Bij onvoldoende reactie op een combinatie van een adequaat gedoseerd osmotisch laxans en een
 2304 contactlaxans kan onderhoudsbehandeling met linaclotide worden overwogen. Dit middel moet echter
 2305 worden voorgeschreven door een MDL-arts.

2306

2307 Tabel 1. Medicamenten bij obstipatie

Laxans	Werking	Dosis	Werkzaam na	Vergoeding/ Gemiddelde kosten per dag* (goedkoopste variant, zonder afleverkosten**)	Opmerking
Macrogol/ elektrolyten	Osmotisch	1-2 sachets dd Bij fecale impactie: 8 sachets dd binnen 6 uur gedurende maximaal 3 dagen	1-2 dagen	Vergoed onder voorwaarden*** € 0,26-0,55 per dag Bij fecale impactie: €2,08 – 4,40 per dag	Sommige preparaten hebben een vieze smaak (minder bij oplossen in ijswater)
Magnesium- hydroxide	Osmotisch	3 dd 724-1448 mg	2-8 uur	Niet vergoed € 0,21 per tablet	Grote tabletten Niet bij ernstig gestoorde nierfunctie Niet gelijktijdig innemen met tetracyclines, ijzer of chinolonen
Lactulose (stroop of poeder)	Osmotisch	1-2 dd 15-30 cc (stroop) of 12-24 g granulaat	1-2 dagen	Vergoed onder voorwaarden. Stroop: € 0,05	Voor sommigen: vieze smaak, opgeblazen gevoel, flatulentie
Lactitol	Osmotisch	1-2 dd 20-30 cc of 10-20 g granulaat	1-2 dagen	Vergoed € 0,17 (10 gram)	Flatulentie
Magnesiumsulfaat (bitterwater)	Osmotisch	10-30 g 's morgens op de nuchtere maag	1-3 uur	Niet vergoed € 20,72 (15	Alleen voor incidenteel gebruik

				gram).	
Plantago ovata (Psylliumvezels)	Volume-Vergrotend	1 sachet of 1 maatdop 1-3 dd	2-3 dagen	Vergoed onder voorwaarden: € 0,59 – 0,79 (Psylliumvezels, Metamucil®, Volcolon®).	Vochtopname meer dan 1500 ml per dag!
Sterculiagom	Volume-Vergrotend	1-2 maatlepels of 1 sachet 1-2 dd	2-3 dagen	Vergoed onder voorwaarden: € 0,47 – 0,61 (Normacol®)	Vochtopname meer dan 1500 ml per dag!
Bisacodyl tablet, zetpil	Contact-Laxans	10-20 mg per os voor de nacht of 10-20 mg supp. 's morgens	Oraal: 5-10 uur Rectaal: 15-60 minuten	Tabletten: vergoed onder voorwaarden. € 0,10 (generiek) Zetpillen: Niet vergoed/ Deels vergoed onder voorwaarden € 0,62 (generiek)	Soms buikkrampen Niet gelijktijdig gebruiken met antacida of melk
Sennosiden A + B drank	Contact-laxans	10-20 ml	6-12 uur	Vergoed onder voorwaarden € 4,06 (10ml X-praep®)	Vieze smaak Soms buikkrampen
Natriumlauryl-sulfoacetaat (micro) klysma	Emolliens	1 microklysma (5 ml)	5-20 minuten	Niet vergoed/ Vergoed onder voorwaarden € 6,08 (Microlax®)	Bij vol rectum
Natriumfosfaat-klysma	Osmotisch	1 klysma (133 ml) 1-3 dd	10-20 minuten	Niet vergoed € 0,91 (Colest®)	Bij harde feces in het rectum Gebruiksklaar wegwerpklysma
Natriumdocusaat + sorbitol klysma	Emolliens	1 klysma (120 ml) 1-3 dd	5-20 minuten	Niet vergoed/ Deels vergoed onder voorwaarden. € 3,07 (Klyx®)	Bij harde feces in het rectum Kan voorafgaand aan fosfaatklysma worden gegeven
Natrium-/kalium-/magnesiumsulfaat, concentraat voor drank	Osmotisch	Eén flacon met water verdunnen tot de vullijn en innemen. De volgende twee uren nog 2 tot de vullijn gevulde bekers heldere drank drinken. 10–12 Uur na de laatste dosis, de instructies herhalen. Als alternatief kan de tweede dosis ongeveer 2 uur na de eerste worden ingenomen in plaats van na 10–12 uur. Ook dan in de volgende twee uren nog 2 tot de vullijn gevulde bekers heldere drank drinken.	Ong. 6 uur.	Vergoed: € 19,31 per verpakking (Eziclen®)	Ten behoeve van colonlavage. Houd rekening met de kans op ernstige stoornissen van de elektrolythuishouding. Voldoende inname van extra water of ander vocht voor, tijdens en na het gebruik (zie Dosering) is noodzakelijk om dehydratie te voorkomen.
Picozwavelzuur/magnesiumoxide/citroenzuur	Contact en osmotisch	1 sachet opgelost in water en 1 sachet 10-12 uur later De tijd tussen de sachets moet minstens 5 uur zijn.	5-20 minuten	Vergoed: € 19,31 (Picoprep®, Citrafleet®)	Ten behoeve van colonlavage. Zeer vaak (> 10%): buikpijn. Bij onvoldoende inname van elektrolyten of overmatige inname

					van water kunnen deficiënties ontstaan, een BMI < 18 is extra controle op de vochtbalans aangewezen.
Linacotide	Overige (Guanylaatcyclase-C-receptoragonist)	290 microg 1×/dag. Herbeoordeel de behandeling na 4 weken.	1-7 dagen	Vergoed onder voorwaarden: € 1,87 (Constella®)	Bij onvoldoende reactie op andere middelen. De capsule minstens 30 minuten vóór de maaltijd innemen.
Methylnaltrexon (s.c.)	Laxantia, overige (PAMORA)	S.c.: lichaamsgewicht 38–61 kg: 8 mg (0,4 ml), 62–114 kg: 12 mg (0,6 ml) elke 2 dagen, of eventueel met langere tussenpo	binnen 30–60 min	Vergoed: € 45,78 (Relistor®)	Bij opioïd-geïnduceerde obstipatie. Methylnaltrexon wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling met laxantia bij patiënten binnen de palliatieve zorg.
Naloxegol	Laxantia, overige (PAMORA)	25 mg 1×/dag. Staak de behandeling met de gebruikelijke laxantia totdat het klinisch effect van naloxegol is bepaald. Overweeg verlaging van de dosering naar 12,5 mg 1×/dag bij optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.	Vanaf 2 uur	Vergoed: € 2,32, (Moventig® 25 mg)	Bij opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassenen, als respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende is. Naloxegol 's ochtends innemen, minimaal 30 minuten vóór of 2 uur na het ontbijt. Mag gemalen.

2308
2309
2310
2311
2312
2313
2314
2315
2316
2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328

Referenties

- Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, Alix E, Salmeron M, Guillemot F, Chaussade S, Ménard AM, Moreau J, Naudin G, Barthet M. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. 1999 Feb;44(2):226-30.
- Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158:1232–1249.
- Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, Michel C, Riottot M, Andrieux C, Guillemot F, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;19(8):889-899.
- Brenner DM, Argoff CE, Fox SM, Bochenek W, D'Astoli P, Blakesley RE, Reasner DS, O'Dea CR, Cash BD. Efficacy and safety of linaclotide for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain syndromes from a phase 2 randomized study. *Pain*. 2020 May;161(5):1027-1036.
- Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul;43(1):65-70.
- Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

- 2329 7. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and long-term efficacy of
2330 polyethylene glycol 4000 (Forlax®) compared to lactulose in elderly patients with chronic
2331 constipation. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2017;21(4):429–439.
- 2332 8. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC
2333 recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support
2334 Care Cancer*. 2020 Jan;28(1):23-33.
- 2335 9. Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R, Fleisher S. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol
2336 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-
2337 blinded placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;37(10):904–907
- 2338 10. Hammer B, Ravelli GP. Chronic functional constipation lactitol maintenance dose, a multicentre
2339 comparative study with lactulose. *Ther Schweiz* 1992;8:328–335. [In German]
- 2340 11. Heitland W, Mauersberger H. Study of the laxative effect of lactitol as opposed to lactulose in an
2341 open, randomized comparative study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1988;77:493–495. [In
2342 German]
- 2343 12. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral Bisacodyl Is
2344 effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
2345 2011;9(7):577-83.
- 2346 13. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of
2347 polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network
2348 meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016 Mar 31;16:42.
- 2349 14. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Eilershaw JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JR, Nabal M,
2350 Noguera A, Ripamonti C, Zucco F, Zuurmond WW; European Consensus Group on Constipation
2351 in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice
2352 recommendations. *Palliat Med*. 2008 Oct;22(7):796-807.
- 2353 15. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO
2354 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
2355 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv111-iv125.
- 2356 16. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic
2357 Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7(7):CD007570.
- 2358 17. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, Syme A; Canadian
2359 Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness.
2360 Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced,
2361 progressive illness. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Nov;40(5):761-73.
- 2362 18. Mori H, Suzuki H, Hirai Y, Okuzawa A, Kayashima A, Kubosawa Y, Kinoshita S, Fujimoto A,
2363 Nakazato Y, Nishizawa T, Kikuchi M. Clinical features of hypermagnesemia in patients with
2364 functional constipation taking daily magnesium oxide. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 Jul;65(1):76-81.
- 2365 19. Morishita D, Tomita T, Mori S, Kimura T, Oshima T, Fukui H, Miwa H. Senna Versus Magnesium
2366 Oxide for the Treatment of Chronic Constipation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J
2367 Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):152-161.
- 2368 20. Mueller-Lissner SA, Wald A. Constipation in adults. *BMJ clinical evidence*. 2010;2010:0413.
- 2369 21. Piche T, Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene
2370 glycol in functional constipation: a randomised clinical study. *United European Gastroenterol J*.
2371 2020 Oct;8(8):923-932
- 2372

2373 **7.5 Behandeling van symptomatische obstipatie met opioïdantagonisten bij**
2374 **patiënten die opioïden gebruiken**

2375
2376 **Uitgangsvraag:**

2377 Welke opioïdantagonisten zijn geschikt voor patiënten in de palliatieve fase met symptomatische
2378 obstipatie die gerelateerd is aan opioïden?

2379
2380 **Aanbeveling**

- 2381 • Indien onvoldoende effect van reguliere laxantia bij obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase
2382 die opioïden gebruiken: staak de laxantia en start met een opioïdantagonist (naloxegol 1dd 25 mg
2383 p.o. of methylnaltrexon s.c. 8-12 mg (afhankelijk van het gewicht) s.c. om de dag).

2384
2385 **Methode:** evidence-based

2386
2387 **Literatuuronderzoek**

2388 Onderzoeksvraag

2389 Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de
2390 literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

2391
2392 Wat zijn de (on)gunstige effecten van opioïdantagonisten op obstipatie bij patiënten in de palliatieve
2393 fase die opioïden gebruiken?

- 2394
P: Patiënten in de palliatieve fase met obstipatie, die opioïden gebruiken
I: Methylnaltrexon, naloxegol, naloxon, naldemedine, alvimopan
C: Geen behandeling, andere behandeling of placebo
O: Symptoomverlichting, patiënttevredenheid, bijwerkingen

2395
2396 Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

2397 Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht
2398 naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 280 resultaten op. De
2399 volledige zoekactie is beschreven in [bijlage 6](#).

2400
2401 In- en exclusiecriteria

2402 De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden
2403 als volgt:

- 2404 • Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews
2405 over RCT's en CCT's;
2406 • Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met obstipatie, die opioïden gebruiken;
2407 • De interventie bestaat uit een opioïdantagonist gericht op de behandeling van obstipatie;
2408 • De controle interventie bestaat uit geen behandeling, placebo, of; een andere behandeling;
2409 • De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

2410
2411 Literatuur is geëxcludeerd wanneer het een conference abstract betrof, de studie interventies
2412 onderzocht werden in een niet-palliatieve patiëntengroep, wanneer er geen kwantitatieve data werd
2413 gepresenteerd of wanneer er geen sprake was van vergelijkend onderzoek.

2414
2415 De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn
2416 de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 67 referenties geïncludeerd voor
2417 de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst is een
2418 systematische review definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in [bijlage 6](#)
2419 is de reden voor exclusie van 66 referenties toegelicht.

2420

2421 **Resultaten**

2422 Beschrijving van de studies

2423 De zoekactie identificeerde een systematische review die voldeed aan de in- en exclusiecriteria

2424 [Candy 2018]. Er werden geen studies geïdentificeerd die aan de inclusiecriteria voldeden en

2425 gepubliceerd zijn na de zoekdatum van de review van Candy [2018]. De review is onderzocht op het

2426 risico op bias. Hieronder zijn de kenmerken van de review, het risico op bias en de resultaten bondig

2427 beschreven. Een volledig overzicht van de karakteristieken van de geïncludeerde studies is gegeven

2428 in [bijlage 7](#).

2429

2430 De systematische review van Candy [2018] onderzocht het effect van opioïdantagonisten bij patiënten

2431 in de palliatieve fase en patiënten met kanker die opioïden gebruikten en obstipatie hadden. Ze keken

2432 onder andere naar het effect op de stoelgang, pijn en bijwerkingen. De onderzoekers vonden acht

2433 RCT's die tezamen 1022 patiënten randomiseerden. De studies onderzochten in totaal drie

2434 verschillende opioïdantagonisten: naldemedine (oraal), naloxon (oraal) en methylnaltrexon

2435 (subcutaan).

2436

2437 De review van Candy [2018] heeft een laag risico op bias. De methoden werden gedetailleerd

2438 beschreven en er werd volgens de richtlijnen gewerkt. In de interpretatie van de resultaten werd er

2439 rekening gehouden met de risk of bias in de individuele studies en eventuele heterogeniteit. Het enige

2440 minpunt was dat data-extractie niet door twee onafhankelijke onderzoekers werd uitgevoerd. In plaats

2441 daarvan werd de extractie door een tweede onderzoeker gecontroleerd.

2442

2443 Beschrijving van de resultaten

2444

2445 *Naldemedine versus placebo*

2446 In de studie van Katakami [2017] werden verschillende doseringen van naldemedine vergeleken met

2447 het gebruik van een placebo.

2448 De studie includeerde 227 patiënten met kanker met obstipatie ondanks regulier laxantiagebruik, die

2449 tenminste twee weken een opioïd gebruikten in een stabiele dosering. Naldemedine werd gedurende

2450 twee weken gegeven, gedoseerd op 0,1 mg, 0,2 mg of 0,4 mg per dag, ongeacht het ziektestadium.

2451

2452 Effectiviteit

2453 Het aantal patiënten met spontane stoelgang gedurende twee weken van behandeling was hoger na

2454 behandeling met naldemedine (71,1% versus 34,4%, RR=1,93; 95% BI 1,36 tot 2,74). Een lage

2455 dosering (0,1 mg) gaf minder spontane stoelgang dan een hogere dosering (0,2 mg of 0,4 mg). Er

2456 werd geen effect gevonden van naldemedine op onthoudingsverschijnselen vergeleken met placebo.

2457

2458 Patiënttevredenheid

2459 Patiënttevredenheid werd niet onderzocht.

2460

2461 Bijwerkingen

2462 Er waren vier ernstige bijwerkingen in de naldemedine-groep: gastro-intestinale bloeding (bij gebruik

2463 van 0,1 mg), pneumonie, bloedarmoede en asthenie (allen bij gebruik van 0,4 mg). Een deelnemer

2464 stierf ten gevolge van kanker aan de galwegen. De onderzoeker was van mening dat het overlijden

2465 geen verband hield met interventie. Vier van de ernstige bijwerkingen kwamen voor bij de hoogste

2466 dosis (0,4 mg).

2467 Analyse van overige bijwerkingen wijst uit dat patiënten in de naldemedine-groep meer bijwerkingen

2468 ondervonden dan de placebogroep (44,3% versus 26%, RR=1,36; 95% BI 1,04 tot 1,79). Dit betrof

2469 voornamelijk diarree.

2470

2471 GRADE evidence profiel

2472 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd
2473 onderzoek. De bewijskracht met een niveau verlaagd omdat de subjectieve uitkomstmaten door de
2474 onderzoeker beoordeeld werden. De bewijskracht voor effectiviteit kwam uit op redelijk.
2475 Daarnaast is de bewijskracht voor bijwerkingen ook met een niveau verlaagd vanwege
2476 onnauwkeurigheid. De patiëntengroep was klein en de betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor
2477 kan geen precieze schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op laag.

2478
2479 *Naloxon versus placebo*

2480 Sykes [1996] voerde een studie uit met cross-over design bij zeventien patiënten met een gevorderd
2481 stadium van kanker, die werden behandeld met morfine of diamorfine in combinatie met laxantia. Het
2482 effect van oraal toegediende naloxon werd vergeleken met placebo. De deelnemers kregen twee
2483 dagen placebo of naloxon, waarna zij (zonder wash-out) wisselden van behandeling voor nog eens
2484 twee dagen. 12 patiënten waren evaluabel voor response. Naloxon werd a 4 uur gegeven met een
2485 opklimmende totale dagelijkse dosis van 0,5% (2x), 1% (2x), 2% (2x), 5% (2x), 10% (3x) of 20% (1x)
2486 van de totale dagelijkse dosis morfine. Vervolgens werd in een open-label single-arm vervolgstudie
2487 naloxon gegeven in doseringen van 10-80% van de totale dagelijkse dosis morfine.

2488
2489 Effectiviteit

2490 Het effect op obstipatie werd bekeken door middel van het bepalen van de dunne darmtransporttijden.
2491 Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen. Er was geen verschil in pijnscores tussen
2492 beide groepen. In de niet-gerandomiseerde vervolgstudie werd een klinisch effect gezien bij
2493 doseringen naloxon van 20% of hoger. Op basis daarvan kan echter geen conclusie worden
2494 geformuleerd.

2495
2496 Patiënttevredenheid

2497 Patiënttevredenheid werd niet onderzocht.

2498
2499 Bijwerkingen

2500 Er waren geen (ernstige) bijwerkingen.

2501
2502 GRADE evidence profiel

2503 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd
2504 onderzoek. De bewijskracht met een niveau verlaagd vanwege ernstige methodologische
2505 beperkingen. Daarnaast is de bewijskracht ook met twee niveaus verlaagd vanwege
2506 onnauwkeurigheid. De patiëntengroep was klein (n=17) en de betrouwbaarheidsintervallen breed.
2507 Daardoor kan geen precieze schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op
2508 zeer laag.

2509
2510 *Oxycodon/ naloxon tabletten met langdurige afgifte versus oxycodon tabletten met langdurige afgifte*

2511 Twee studies onderzochten het effect van oxycodon/naloxon langdurige afgifte tabletten vergeleken
2512 met oxycodon langdurige afgifte tabletten [Ahmedzai 2012, Dupoiron 2017]. Een studie met 185
2513 patiënten met kanker evalueerde de effectiviteit tot een maximum van 120 mg slow release
2514 oxycodon/naloxon 60 mg per dag gedurende vier weken behandeling [Ahmedzai 2012]. De andere
2515 studie bij 243 patiënten met pijn bij kanker en zonder kanker evalueerde de effectiviteit tot een
2516 maximum dosering slow release oxycodon 160 mg/naloxon 80 mg per dag gedurende vijf weken.

2517
2518 Effectiviteit

2519 Ahmedzai [2012] vond een statistisch significant verschil in darmfunctie in het voordeel van oxycodon/
2520 naloxon gemeten met de Bowel Function Index (gemiddeld verschil BFI = -11,14; 95% BI -19,03 tot
2521 -3,24). In de studie van Dupoiron [2017] werd ook een voordeel van de oxycodon/naloxon gevonden
2522 op de Bowel Function Index score (gemiddeld verschil 14,0, SD 8,1, p<0,05).

2523 Ahmedzai [2012] vond bovendien een voordeel oxycodon/ naloxon op de Patient Assessment of
2524 Constipation Symptoms (PAC-SYM) vragenlijst, zowel op de totaalscore (gemiddeld verschil -5,10;
2525 95% BI -8,08 tot -2,12) als op de frequentie van symptomen (gemiddeld verschil -0,56; 95% BI -0,94
2526 tot -0,18).

2527

2528 **Patiënttevredenheid**

2529 Patiënttevredenheid is niet onderzocht in de studies van Ahmedzai [2012] en Dupouiron [2017].

2530

2531 **Bijwerkingen**

2532 In de studie van Ahmedzai [2012] overleden negen patiënten in beide studiearmen. In de studie van
2533 Dupouiron [2017] overleed een patiënt in de interventiegroep en drie patiënten in de controlegroep.
2534 In de studie van Ahmedzai [2012] waren er twaalf ernstige bijwerkingen die werden toegeschreven
2535 aan de behandeling, acht in de interventiegroep en vier in de controlegroep. Er was geen duidelijk
2536 verschil tussen beide groepen in het aantal deelnemers dat een ernstige bijwerking ervoer (RR 2,00;
2537 95% BI 0,62 tot 6,41). De auteurs hebben niet beschreven wat deze gebeurtenissen waren. In het
2538 onderzoek van Dupouiron [2017] waren er drie ernstige bijwerkingen in de interventiegroep en vijf in de
2539 controlegroep. Geen van deze bijwerkingen werd toegeschreven aan de studiemedicatie.

2540

2541 **GRADE evidence profiel**

2542 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd
2543 onderzoek. De bewijskracht met een niveau verlaagd vanwege methodologische beperkingen. De
2544 bewijskracht kwam uit op redelijk.

2545 Voor patiënttevredenheid en bijwerkingen is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd vanwege
2546 onnauwkeurigheid. De patiëntengroep was klein en de betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor
2547 kan geen precieze schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op zeer laag.

2548

2549 *Methylnaltrexon (verschillende dosering) versus placebo*

2550 Vier studies onderzochten het effect van subcutaan methylnaltrexon op klachten van obstipatie bij
2551 patiënten die behandeld werden met opioïden en laxantia [Thomas 2008, Slatkin 2009, Bull 2015,
2552 Portenoy, 2008]. Portenoy [2008] vergeleek verschillende doseringen en was daarom niet relevant
2553 voor deze vraag. De overige drie studies onderzochten samen 518 patiënten. Slatkin [2009]
2554 vergeleek een dosering van ofwel 0,15 mg/kg of 0,30 mg/kg methylnaltrexon s.c. met placebo. In de
2555 andere twee onderzoeken werd methylnaltrexon s.c. om de dag gedurende twee weken toegediend.
2556 Thomas [2008] gebruikte methylnaltrexon s.c. 0,15 mg/kg lichaamsgewicht. Bull [2015] gebruikte 8
2557 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen 38 kg en 62 kg, of 12 mg als ze meer dan 62 kg
2558 wogen.

2559

2560 **Effectiviteit**

2561 In de meta-analyse van de studies van Thomas [2008] en Bull [2015] was een verschil zichtbaar in
2562 het krijgen van ontlasting zonder gebruik van extra laxantia binnen 24 uur na de eerste dosering in
2563 het voordeel van methylnaltrexon vergeleken met placebo (RR=2,77; 95% BI 1,91 tot 4,04, I²=0%).
2564 Ook over een periode van twee weken leverde het gebruik van methylnaltrexon voordeel op, gemeten
2565 in ontlasting binnen 4 uur na tenminste vier van de zeven doseringen (RR=9,98; 95% BI 4,96 tot
2566 20,09, I²=0%).

2567 Slatkin [2009] vergeleek methylnaltrexon in twee doseringen met placebo. Defecatie binnen 4 uur trad
2568 op bij 62% bij 0,15 mg/kg methylnaltrexon en 58% bij 0,30 mg/kg methylnaltrexon versus 14% van de
2569 patiënten in de placebogroep (p<0,0001). Ook Thomas [2008] onderzocht het percentage patiënten
2570 dat na toediening van de eerste dosis een rescue-vrije laxatie had binnen 4 uur. Dit was 48% in de
2571 methylnaltrexongroep 0,15 mg/kg, vergeleken met 15% in de placebogroep (p<0,001).

2572 In twee studies werd gekeken naar verschillende doseringen van methylnaltrexon [Portenoy 2008,
2573 Slatkin 2009]. Zij vonden geen significant verschil tussen hoge en lage doseringen in ontlasting

2574 binnen 24 uur na de eerste dosering (RR=0,82; 95% BI 0,41 tot 1,66 en RR=1,07; 95% BI 0,81 tot
2575 1,42 respectievelijk).

2576

2577 Patiënttevredenheid

2578 Patiënttevredenheid werd in alle drie de studies niet onderzocht.

2579

2580 Bijwerkingen

2581 Het gebruik van methylnaltrexon leek geen effect te hebben op de pijnscores van de patiënten of
2582 ontweningsverschijnselen van opioïde [Thomas 2008, Slatkin 2009]. Er was geen duidelijk verschil
2583 in het aantal of ernst van de bijwerkingen tussen patiënten die methylnaltrexon kregen of patiënten in
2584 de placebogroep (RR=1,17; 95% BI 0,94 tot 1,45).

2585

2586 GRADE evidence profiel

2587 De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd
2588 onderzoek. De bewijskracht met een niveau verlaagd vanwege methodologische beperkingen. De
2589 bewijskracht voor effectiviteit kwam uit op redelijk.

2590 De bewijskracht voor bijwerkingen is verlaagd vanwege onnauwkeurigheid. De

2591 betrouwbaarheidsintervallen waren breed. Daardoor kan geen precieze schatting van het effect
2592 worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op laag.

2593

2594 **Conclusies**

2595 Naldemedine versus placebo

Redelijk

Met redelijke bewijskracht is gebleken dat behandeling met naldemedine effectiever is dan een placebo in het behandelen van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden, niet reagerend op laxantia.
[Katakami 2017]

2596

**Geen
GRADE**

Er zijn geen studies gevonden waarin patiënttevredenheid bij gebruik van naldemedine versus placebo is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.

2597

Laag

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met naldemedine meer bijwerkingen geeft dan een placebo bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden, niet reagerend op laxantia. Dit was voornamelijk diarree.
[Katakami 2017]

2598

2599 Naloxon versus placebo

**Zeer
laag**

Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat naloxon in doseringen tot 20% van de dagelijkse dosering morfine ten opzichte van placebo niet effectief (op basis van metingen van darmpassagetijd) is bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.
[Sykes 1996]

2600

2601 Oxycodon/ naloxon tabletten met langdurige afgifte versus oxycodon tabletten met langdurige afgifte

Redelijk

Het is waarschijnlijk dat behandeling met oxycodon/naloxon minder obstipatie geeft dan alleen oxycodon bij patiënten met kanker
[Ahmedzai 2012, Dupoirion 2017]

2602

2603	Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin patiënttevredenheid bij gebruik van oxycodon/naloxon versus placebo is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden.
2604	Zeer laag	Het is onduidelijk of oxycodon/naloxon of oxycodon alleen vaker bijwerkingen geeft bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase. [Ahmedzai 2012, Dupoirion 2017]
2605	Methylnaltrexon versus placebo	
2606	Redelijk	Met redelijke bewijskracht is gebleken dat behandeling met methylnaltrexon subcutaan effectiever is dan een placebo bij het behandelen van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden en laxantia. [Thomas 2008, Slatkin 2009, Bull 2015]
2607	Geen GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin patiënttevredenheid bij gebruik van methylnaltrexon subcutaan versus placebo is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden en laxantia.
2607	Laag	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met methylnaltrexon evenveel bijwerkingen geeft dan een placebo bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden en laxantia. [Thomas 2008, Slatkin 2009, Bull 2015]

2608
2609 **Overwegingen**

2610

2611 Perifeer werkende μ -opioïde receptorantagonisten (Peripherally Acting μ -Opioid Receptor

2612 Antagonists – PAMORA, verder opioïdantagonisten genoemd) hebben prokinetische eigenschappen

2613 doordat ze de remmende effecten van μ -opioïde analgetica op de motiliteit van het maagdarmsstelsel

2614 omkeren. Opioïdantagonisten zijn effectief bij de behandeling van opioïdgeïnduceerde chronische

2615 obstipatie en hebben geen rol in de behandeling van obstipatie die niet gerelateerd is aan opioïden.

2616 Ze remmen de perifere effecten van μ -opioïde analgetica op de darmfuncties, zoals verminderde

2617 gastro-intestinale motiliteit en secretie en verhoogde vochtabsorptie. Echte opioïdantagonisten (bijv.

2618 naloxon, methylnaltrexon, naloxegol, naldemedine) passeren de bloed-hersenbarrière niet en zijn

2619 effectief bij de behandeling van OIC zonder de centrale analgetische effecten te beïnvloeden [Ford

2620 2013].

2621 Bij OIC ondanks adequaat gebruik van laxantia wordt opioïdrotatie overwogen (zie 7.2). Daarbij

2622 bestaat er een voorkeur om te roteren naar fentanyl vanwege de lagere kans op obstipatie [Clark

2623 2004].

2624 Alternatief is behandeling met een opioïdantagonist. De bij het literatuuronderzoek besproken RCT's

2625 laten meerwaarde zien van alle bovengenoemde opioïdantagonisten ten opzichte van placebo bij

2626 patiënten met opioïdgeïnduceerde obstipatie (OIC) ondanks behandeling met laxantia. Er zijn geen

2627 studies die opioïdantagonisten vergelijken met laxantia bij de start van de behandeling. Vooralnog is

2628 er alleen een plaats voor opioïdantagonisten bij falen van reguliere laxantia.

2629 Een Delphi consensus [Sarrío 2021], een Italiaanse consensusbijeenkomst [De Giorgio 2021],

2630 verschillende systematische reviews [ALMouaalamy 2021, Kumar 2014, Sarrío 2021] en de richtlijnen

2631 van de ESMO [Larkin 2018] en de ESMO [Davies 2020] adviseren een opioïdantagonist bij

2632 onvoldoende effect van laxantia bij gebruik van opioïden.

2633 Naldemedine is geregistreerd door de EMA in februari 2019, maar (nog) niet verkrijgbaar in

2634 Nederland en wordt daarom niet verder besproken.

2635 Oxycodon/naloxon tabletten lijken een voordeel te hebben ten aanzien van obstipatie ten opzichte

2636 van oxycodon alleen. Oxycodon/naloxon is in Nederland geregistreerd maar wordt niet vergoed. Het

2637 middel wordt daarom niet aanbevolen.

2638
2639
2640
2641
2642
2643
2644
2645
2646
2647
2648
2649
2650
2651
2652
2653
2654
2655
2656
2657
2658
2659
2660
2661
2662
2663
2664
2665
2666
2667
2668
2669
2670
2671
2672
2673
2674
2675
2676
2677
2678
2679
2680
2681
2682
2683
2684
2685
2686
2687
2688

Methylnaltrexon is er in een orale en in een subcutane vorm, waarbij het om de dag wordt toegediend. De orale vorm is in Nederland niet verkrijgbaar. Het literatuuronderzoek laat een duidelijk effect van methylnaltrexon zien. In een meta-analyse van 21 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar geneesmiddelen die bij OIC worden gebruikt (zeven met methylnaltrexon s.c., waarvan drie studies bij 'advanced illness') was subcutaan methylnaltrexon significant beter in het verminderen van de obstipatie dan lubiproston, naloxegol, oraal methylnaltrexon en prucalopride. Alle interventies gaven een significante verbetering ten opzichte van placebo, maar subcutaan methylnaltrexon gaf de beste odds ratio (7.02 (95% BI 4.28-11.57)) op het primaire eindpunt (het aantal patiënten dat ontlasting had zonder gebruik van andere laxeermiddelen binnen 24 uur) [Shridharan 2018]. Er werd geen verminderde analgesie gezien en bijwerkingen werden niet vaker waargenomen dan in de placebogroep.

Naloxegol is niet besproken bij het literatuuronderzoek omdat er geen onderzoek is verricht bij patiënten in de palliatieve fase. Het is een derivaat van naloxon met een toevoeging van een polyethyleenglycol (PEG) groep, wat er voor zorgt dat het niet de bloed-hersenbarrière passeert. Het wordt oraal toegediend. Chey [2014] verrichtte twee gerandomiseerde studies (04 en 05) bij in totaal 1352 patiënten met niet-oncologische stabiele pijn en OIC; 71% van de patiënten gebruikte een laxans in de afgelopen twee weken voor inclusie in de studie. Twee doseringen naloxegol (12,5 en 25 mg/dag p.o.) werden vergeleken met placebo. De behandeling met laxantia werd gestaakt. Bij een periode van drie dagen zonder ontlasting werd bisacodyl als rescue gegeven. Respons werd gedefinieerd als drie of meer defecaties per week (zonder rescue medicatie) en een toename in spontane defecaties t.o.v. baseline van tenminste 1x per week gedurende tenminste 9 van de 12 weken van het onderzoek en tenminste drie van de laatste 4 weken van het onderzoek). De response rates bedroegen:

- In studie 04:
 - Overall: 44,4% (naloxegol 25 mg) versus 40,8% (naloxegol 12,5 mg) versus 29,4% (placebo, p=0,001)
 - Bij patiënten die laxantia gebruikten bij aanvang van de studie: 48,7% versus 42,6% versus 28,8% (p=0,002)
- In studie 05:
 - Overall: 39,7% (naloxegol 25 mg) versus 34,9% (naloxegol 12,5 mg) versus 29,3% (placebo, p=0,02)
 - Bij patiënten die laxantia gebruikten bij aanvang van de studie: 46,8% versus 42,4% versus 31,4% (p=0,03)

De patiënten die 25 mg naloxegol/dag gebruikten hadden een significant korte tijd tot de eerste spontane defecatie en een hoger aantal dagen per week met een spontane defecatie dan de patiënten die placebo gebruikten. Er waren geen verschillen in pijnscores tussen de groepen. In de meta-analyse van Sridharan [2018] wordt een odds ratio voor naloxegol t.o.v. placebo beschreven van 1.7 (95% BI 1.3, 2.2) op het primaire eindpunt (het aantal patiënten dat ontlasting had zonder gebruik van andere laxeermiddelen binnen 24 uur). Er werd geen significant verschil gemeten in bijwerkingen.

In een studie, waarbij werd gekeken naar effectiviteit van naloxegol en kwaliteit van leven bij 126 patiënten met kanker met OIC, zag men een verbetering van de PAC-SYM- en PAC-QOL-totaalscore en al hun dimensies ten opzichte van de uitgangswaarde (p<0,0001) [Cobo Dols 2021]. Na 12 maanden reageerde 77,8% van de patiënten op behandeling met naloxegol. Globale QOL bleef behouden vanaf baseline. In totaal werden 28 bijwerkingen, voornamelijk gastro-intestinaal, waargenomen bij 15,1% van de patiënten (19/126), waarvan 75% (21) licht, 17,9% (5) matig en 7,1% (2) ernstig. De meeste bijwerkingen (67,9%) traden op tijdens de eerste 15 dagen van de behandeling.

2689 De werkgroep is van mening dat er een plaats is voor behandeling met opioïdantagonisten (naloxegol
2690 1dd 25 mg p.o. of methylalntrexon 8-12 (afhankelijk van het gewicht) s.c. om de dag bij de
2691 behandeling van patiënten met OIC als de reguliere laxeermiddelen onvoldoende effect hebben.
2692 Deze dienen net als in de studies gestaakt te worden. Gelet op de mogelijkheid van orale toediening
2693 is er een voorkeur voor naloxegol.

2694 De werkgroep is verder van mening dat kortdurende behandeling met methylalntrexon geïndiceerd is
2695 bij behandeling van fecale impactie door opioïdgebruik ondanks behandeling met laxantia (zie 7.6).
2696

2697 Referenties

- 2698 1. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, Pakosz A, Lomax M, Duerr H, et al. Long-term safety and
2699 efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe
2700 chronic cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):823–30.
- 2701 2. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-
2702 blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy
2703 of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic
2704 cancer pain. *Palliative Med*. 2012;26(1):50–60.
- 2705 3. AlMouaalamy N. Opioid-Induced Constipation in Advanced Cancer Patients. *Cureus*.
2706 2021;13(4):e14386.
- 2707 4. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous
2708 Methylalntrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a
2709 Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med*. 105;18(7):593-
2710 600.
- 2711 5. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced
2712 bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database*
2713 *Syst Rev*. 2018;6(6):CD006332.
- 2714 6. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced
2715 constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2387-96.
- 2716 7. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and
2717 safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and
2718 chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep;20(9):1419-28.
- 2719 8. Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón-Gutiérrez L, et al.: One-year efficacy and safety of
2720 naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with
2721 cancer: KYONAL study. *BMJ Support Palliat Care*. 2021
- 2722 9. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC
2723 recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support*
2724 *Care Cancer*. 2020 Jan;28(1):23-33.
- 2725 10. De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari ES, Caraceni A, Odetti P, Giusti
2726 R, Marinangeli F, Pinto C. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction:
2727 Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. *Adv Ther*. 2021 Jul;38(7):3589-3621.
- 2728 11. Dupoirson D, Stachowiak A, Loewenstein O, Ellery A, Kremers W, Bosse B, et al. A phase III
2729 randomized controlled study on the efficacy and improved bowel function of prolonged-release
2730 (PR) oxycodone-naloxone (up to 160/80 mg daily) vs oxycodone PR. *Eur J Pain*.
2731 2017;21(9):1528-1537.
- 2732 12. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of
2733 opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*.
2734 2013;108(10):1566-1574.
- 2735 13. Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata N, Shinozaki K, Yokota T, et al. Phase IIb, Randomized,
2736 Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced
2737 Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1921-1928.
- 2738 14. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical
2739 consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:141737.

- 2740 15. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO
2741 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
2742 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv111-iv125.
2743 16. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for
2744 Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007570.
2745 17. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, Von Gunten CF,
2746 Israel RJ. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in
2747 patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J*
2748 *Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):458-68.
2749 18. Sarrió RG, Calsina-Berna A, García AG, Esparza-Miñana JM, Ferrer EF, Working Group ActEIO
2750 Project, Porta-Sales J. Delphi consensus on strategies in the management of opioid-induced
2751 constipation in cancer patients. *BMC Palliat Care*. 2021;20(1):1.
2752 19. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, Hungin APS, Layer P, Mendive
2753 JM, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional
2754 constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13762.
2755 20. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, et al. Methylnaltrexone for treatment
2756 of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol*. 2009;7(1):39-46.
2757 21. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed
2758 Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Pain*
2759 *Symptom Manage*. 2018;55(2):468-479.e1.
2760 22. Sykes, N. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in
2761 patients with advanced cancer. *Palliative Med*. 1996;10(2):135-144.
2762 23. Thomas J, Karver S, Cooney A, Chamberlain BH, Watt CK, et al. Methylnaltrexone for opioid-
2763 induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008;58(22):2332-43.
2764 24. Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, Lappalainen J, Sostek M. A phase 2, double-blind,
2765 randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and
2766 tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain*. 2013;154:1 542–1550.
2767

2768 **7.6 Behandeling van fecale impactie bij patiënten in de palliatieve fase**

2769

2770 **Uitgangsvraag:**

2771 Hoe kan fecale impactie bij patiënten in de palliatieve fase het best worden behandeld?

2772

2773 *Aanbeveling*

2774 Bij fecale impactie:

2775

- Verwijder de feces digitaal, of
- Geef een natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/sorbitol-klyisma, bij onvoldoende effect gevolgd door een natriumfosfaatklyisma, eventueel voorafgegaan door een natriumdocusaatklyisma, of
- Geef macrogol/elektrolyten in een dosering tot 8 zakjes per dag p.o., of
- Bij opioïdgeïnduceerde obstipatie: geef methylnaltrexon 8-12 mg s.c. (afhankelijk van het gewicht).

2779

2780 **Methode:** consensus-based

2781

2782 **Inleiding**

2783 In sommige gevallen treedt fecale impactie op: indikking van harde ontlasting, meestal in het rectum.

2784 Soms gebeurt dat onder behandeling met opioïden en/of ondanks behandeling met orale of rectale

2785 laxantia. Fecale impactie geeft vaak klachten en er is een verhoogd risico op een ileus [Hussain

2786 2014].

2787

2788 **Literatuuronderzoek**

2789 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

2790

2791 **Overwegingen**

2792 Bij fecale impactie kunnen digitale verwijdering van feces, behandeling met klysmata, hoge

2793 doseringen macrogol/elektrolyten en/of (bij opioïdgeïnduceerde fecale impactie) opioïdantagonisten

2794 worden overwogen [Hussain 2014]

2795 Bij ernstige fecale impactie kunnen feces digitaal worden verwijderd door een arts of verpleegkundige

2796 [Peate 2016].

2797 Er is niet of nauwelijks onderzoek verricht naar de effectiviteit van klysmata bij fecale impactie. De

2798 aanbevelingen zijn gebaseerd op ervaring in de praktijk. Natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/

2799 sorbitol (Microlax), natriumfosfaat, docusaat/glycerol en docusaat/sorbitol worden het meest

2800 toegepast. Omdat klyisma's gezien worden als een meer invasieve behandeling worden deze pas

2801 geadviseerd wanneer orale medicatie onvoldoende effect heeft. Bij vermoeden op fecale impactie met

2802 overloopdiarree of een vol rectumampul bij rectaal toucher is te overwegen deze behandeling eerder

2803 in te zetten. Zelf-toegediende klyisma's in kleine hoeveelheden (bijvoorbeeld natriumlaurylsulfo-

2804 acetaat/natriumcitraat/sorbitolklyisma) zijn vaak voldoende. Klinisch toegediend groter volumeklyisma's

2805 zoals een natriumfosfaatklyisma moeten worden toegediend door een ervaren gezondheidswerker.

2806 Eventueel kan voorafgaande aan het natriumfosfaatklyisma een natriumdocusaatklyisma worden

2807 gegeven. Het gebruik van klyisma's brengt wel risico's met zich mee; zoals een perforatie van de

2808 darmwand, rectale mucosale schade en bacteriëmie. Patiënten op therapeutische of profylactische

2809 antistolling of patiënten met stollings- en bloedplaatjesstoornissen lopen risico op

2810 bloedingscomplicaties of intramurale hematomen [Larkin 2020].

2811 De richtlijn van de ESMO [Larkin 2018] adviseert klysmata bij aanwezigheid van ontlasting in het

2812 rectum of colon descendens, niet reagerend op andere behandelingen. De richtlijn van de MASCC

2813 [Davies 2020] adviseert klysmata als oraal toegediende laxantia geen effect hebben na een paar

2814 dagen.

2815

2816 Macrogol/elektrolyten in een dosering tot 6-8 sachets/dag is geregistreerd voor de behandeling van

2817 fecale impactie. Onderzoek hiernaar is vrijwel uitsluitend verricht bij kinderen [Minguez 2016]. Chen

2818

2819

2820 [2005) onderzocht het effect bij 56 volwassenen met fecale impactie. Vijftig patiënten (89,3%) hadden
2821 een response, waarvan 39 compleet. De respons trad op binnen een dag. Hoe de effectiviteit van
2822 hoge doseringen macrogol/elektrolyten zich hierbij verhoudt tot die van een klysma is niet bekend.

2823

2824 Bij fecale impactie bij opioïdgebruik kan ook een opioïdantagonist overwogen worden (zie ook 7.5).
2825 Slatkin [2009] vergeleek methylnaltrexon s.c. in twee doseringen met placebo. Defecatie binnen 4 uur
2826 trad op bij 62% bij 0,15 mg/kg methylnaltrexon en 58% bij 0,30 mg/kg methylnaltrexon versus 14%
2827 van de patiënten in de placebogroep ($p < 0,0001$). Ook Thomas [2008] onderzocht het percentage
2828 patiënten dat na toediening van de eerste dosis een rescue-vrije laxatie had binnen 4 uur. Dit was
2829 48% in de methylnaltrexongroep 0,15 mg/kg, vergeleken met 15% in de placebogroep ($p < 0,001$).
2830 Gelet op de grote kans op een snelle response is methylnaltrexon zeker een optie bij fecale impactie
2831 bij gebruik van opioïden. Hoe de effectiviteit van methylnaltrexon zich hierbij verhoudt tot die van een
2832 klysma of van hoge doseringen macrogol/elektrolyten is niet bekend.

2833

2834 Referenties

- 2835 1. Chen CC, Su MY, Tung SY, Chang FY, Wong JM, Geraint M. Evaluation of polyethylene glycol
2836 plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr Med*
2837 *Res Opin.* 2005 Oct;21(10):1595-602. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D,
2838 Paice J, Emmanuel A. MASCC recommendations on the management of constipation in patients
2839 with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2020 Jan;28(1):23-33.
- 2840 2. Hussain ZH, Whitehead DA, Lacy BE. Fecal impaction. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014
2841 Sep;16(9):404.
- 2842 3. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO
2843 Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced
2844 cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv111-iv125.
- 2845 4. Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and
2846 fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Dec;108(12):790-806.
- 2847 5. Peate I. How to perform digital removal of faeces. *Nurs Stand.* 2016 Jun 1;30(40):36-9.
- 2848 6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, et al. Methylnaltrexone for treatment
2849 of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7(1):39-46.
- 2850 7. Thomas J, Karver S, Cooney A, Chamberlain BH, Watt CK, et al. Methylnaltrexone for opioid-
2851 induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;58(22):2332-43.

2852

2853 **7.7 Behandeling van obstipatie in de stervensfase**

2854

2855 **Uitgangsvraag:**

2856 Wanneer moet obstipatie in de stervensfase behandeld worden?

2857

2858 **Aanbevelingen**

2859

- Ga door met orale laxantia totdat orale intake niet meer mogelijk is.
- Wanneer er tekenen zijn van buikkrampen of onrust als gevolg van obstipatie overweeg eenmalig een klysma of methylnaltrexon als er ook opioïden worden gebruikt. Een rectaal toucher kan bij deze beslissing soms helpend zijn.

2860

2861

2862

2863

2864 **Methode:** consensus-based

2865

2866 **Inleiding**

2867 De stervensfase gaat in op het moment dat het behandelteam verwacht, dat patiënt binnen enkele uren of dagen overlijdt.

2868

2869

2870 De stervensfase wordt gekenmerkt door een aantal symptomen die geleidelijk hun intrede doen. De
2871 stervensfase wordt meestal aangekondigd door toenemende anorexie en gewichtsverlies in het kader
2872 van het anorexie-cachexie-syndroom. Daarna treden tekenen van verminderde circulatie
2873 op: eerst verminderde perifere doorbloeding (koude acra, niet voelbare pols, spitse
2874 neus, daarna verminderde urineproductie door verminderde perfusie van de nier
2875 en tenslotte verminderde perfusie van het centraal zenuwstelsel met als gevolg gedaald bewustzijn,
2876 onrust c.q. delier en uiteindelijk ademdepressie (Cheyne-Stokesademhaling) en hartstilstand.

2877

2878 **Literatuuronderzoek**

2879 Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

2880

2881

2881 **Overwegingen**

2882 Een onderzoek bij 92 patiënten, die waren opgenomen in een palliatieve zorgunit in Australië liet zien
2883 dat de mediane tijd tot overlijden na de laatste defecatie 3.8 dagen bedroeg [Clark 2012]. Het maakte
2884 niet uit of de patiënten laxantia gebruikten of niet en het maakte ook niet uit of laxantia eerder
2885 gestaakt waren of niet. Bij patiënten die gestart waren met het Zorgpad Stervensfase bedroeg de
2886 mediane duur tot overlijden 4,3 dagen [Rietjens 2008]. Een ander onderzoek bij 211 patiënten in
2887 dezelfde palliatieve zorgunit liet zien dat 75% van de patiënten in de stervensfase (mediane duur tot
2888 overlijden 5 dagen) geen defecatie had [Clark 2012]. Het mediane aantal defecaties in deze fase was
2889 2,39. Er was geen relatie tussen het aantal voorgeschreven laxantia en het aantal defecaties. In geen
2890 van beide studies werden data gerapporteerd over klachten als gevolg van obstipatie.
2891 Beide onderzoeken laten zien dat defecatie in de stervensfase zelden of niet optreedt en dat het
2892 gebruik van laxantia weinig invloed blijkt te hebben op het optreden van defecatie.
2893 Er zijn geen data over klachten als gevolg van obstipatie in de stervensfase, maar op grond van
2894 klinische ervaring is het aannemelijk dat obstipatie in deze fase zelden gepaard gaat met klachten.

2895

2896 De werkgroep stelt dan ook voor om in de stervensfase laxantia te staken als orale intake niet meer
2897 mogelijk is. Behandeling met bisacodyl supp, een klysma of (bij opioïdgeïnduceerde obstipatie)
2898 methylnaltrexon is alleen geïndiceerd bij klachten. Bij twijfel kan eventueel een rectaal toucher
2899 verricht worden; een volle ampul kan dan een argument zijn om te laxeren.

2900

2901 **Referenties**

1. Rietjens JA, Zuylen van L, Veluw van H, Wijk van der L, MSc, Heide van der A, Rijt van der CC. Palliative Sedation in a specialized unit for acute palliative care in

2903

- 2904 a cancer hospital: comparing patients dying with and without. *J Pain Symptom Manage*
2905 2008;36(3):228-234
- 2906 2. K Clark, A Hipwell, N Byfield; A retrospective pilot study to explore the timing of cessation of
2907 laxatives before death in a palliative care unit. 2012 *International Journal of Palliative Nursing*
2908 2012, Vol 18, No 7 .
2909

CONCEPT

2910 **Bijlagen**

2911 **Bijlage 1 Geldigheid**

2912

2913 Deze richtlijn is goedgekeurd op [datum goedkeuring]. De eigenaars van de richtlijn moet kunnen
2914 aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

2915 Het eigenaarschap van deze richtlijn/module en de verantwoordelijk voor het onderhoud daarvan ligt
2916 bij de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen die de herziening hebben uitgevoerd en de richtlijn
2917 hebben geautoriseerd. Bij voorkeur beoordelen zij jaarlijks of de (modules van de) richtlijn nog actueel
2918 zijn.

2919

2920 De regiehoudende vereniging is de eerstverantwoordelijke om bij te houden of een richtlijn geüpdatet
2921 moet worden. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheidstermijn
2922 van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de richtlijn dan nog actueel wordt bevonden,
2923 wordt de geldigheidsduur van de richtlijn verlengd. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting
2924 van de richtlijn.

2925

Module	Laatst beoordeeld	Laatst geautoriseerd

2926

2927 **Juridische betekenis van richtlijnen**

2928 De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een
2929 individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen
2930 waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer
2931 van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De
2932 toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de zorgverlener.

2933 **Bijlage 2 Algemene gegevens**

2934

2935 **Initiatief**

2936 Agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg (KNMG/IKNL)

2937 IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

2938

2939 **Regiehoudende vereniging**

2940 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

2941

2942 **Overige betrokken verenigingen**

2943 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

2944 Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen (V&VN)

2945 Verenso

2946 Nederlandse Intenisten Vereniging (NIV)

2947 Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)

2948 Patiëntenfederatie Nederland (PFN)

2949 Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

2950 De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

2951

2952 **Autoriserende verenigingen**

2953 [naam vereniging voluit + (afkorting)]

2954 *Deze verenigingen autoriseren niet, maar stemmen in met de inhoud.

2955

2956 **Financiering**

2957 Deze richtlijn(module) is gefinancierd door ZonMW. De inhoud van de richtlijn(module) is niet
2958 beïnvloed door de financierende instantie.

2959 Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht
2960 de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke
2961 ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van
2962 een kwaliteitsstandaard in het Register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de
2963 kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

2964

2965 **Procesbegeleiding en verantwoording**

2966 IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en
2967 bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de
2968 oncologische en palliatieve zorg.

2969 IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de
2970 patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en
2971 diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de
2972 inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen.

2973 Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van
2974 oncologische en palliatieve zorg.

2975

2976 IKNL rekent het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire,
2977 evidence-based richtlijnen voor de palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. IKNL werkt hierbij
2978 conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in
2979 toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.

2980 **Bijlage 3 Samenstelling werkgroep**

2981

2982 Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en
2983 hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Het patiëntenperspectief (zie ook [bijlage 5](#)) is
2984 vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van een beleidsmedewerker van de
2985 Patiëntenfederatie Nederland.

2986 Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een epidemioloog/literatuuronderzoeker betrokken.

2987

2988 **Werkgroepleden**

2989

2990 Drs. R.W.M. Schrauwen, voorzitter, MDL-arts, NVMDL

2991 Dr. P. de Graeff, lid, internist ouderengeneeskunde, NIV

2992 M.P.E. de Haan – van der Wilde, lid, gespecialiseerd verpleegkundige palliatieve zorg, V&VN

2993 Palliatieve Zorg

2994 G. Koopman, lid, diëtist, NVD

2995 Drs. A.C. van Randwijk, lid, huisarts en kaderhuisarts palliatieve zorg, NHG

2996 Drs. E. de Vries, lid, huisarts en kaderhuisarts palliatieve zorg, NHG

2997 Drs. A.M.M.L. van der Heijden, lid, specialist ouderengeneeskunde, kaderarts palliatieve zorg,

2998 Verenso

2999 Drs. J.P. Biemond, lid, specialist openbaar apotheker, KNMP

3000 Dr. H.C. Wartenberg, lid, anesthesioloog, NVA

3001

3002 **Klankbordleden**

3003

3004 A. Mooij, lid, Patiëntenfederatie Nederland

3005

3006 **Ondersteuning**

3007

3008 Drs. I.D. van Trigt, adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL

3009 Drs. C.A. van den Berg-Verberkt, adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL

3010 Dr. A. de Graeff, adviseur en tekstredacteur

3011 Dr. W.A. van Enst, literatuuronderzoeker, IKNL

3012 F.E.A.H. Essers, secretaresse, IKNL

3013 **Bijlage 4 Belangenverklaring**

3014

3015 Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door
3016 conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van de werkgroep gemandateerd door de
3017 wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep en klankbordgroep
3018 hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een
3019 onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door
3020 belangenverstrengeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad,
3021 CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding
3022 van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en
3023 opvraagbaar via richtlijnen@iknl.nl.

CONCEPT

3024 **Bijlage 5 Methode**

3025

3026 Elke module is opgebouwd volgens een vast stramien: uitgangsvraag, aanbevelingen, onderbouwing,
3027 conclusies, overwegingen en referenties. De antwoorden op de uitgangsvragen (dat zijn de
3028 aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk
3029 onderzoek. Enkele uitgangsvragen zijn zonder systematisch literatuuronderzoek uitgewerkt.

3030

3031 **Knelpuntenanalyse**

3032

3033 In de voorbereidende fase van de richtlijn is door de werkgroep een overzicht met knelpunten
3034 opgesteld. Deze knelpunten zijn middels een enquête voorgelegd aan zorgprofessionals via relevante
3035 beroeps- en wetenschappelijke verenigingen. Hierbij werd de respondenten gevraagd de knelpunten
3036 de prioriteren. Tevens was er de mogelijkheid om andere knelpunten aan te dragen.

3037 De uitkomsten van de knelpunteninventarisatie ziet u via onderstaande hyperlink:

- 3038 • Gegevens enquête zorgverleners [‘Knelpunteninventarisatie richtlijn obstipatie’](#)

3039 Deze resultaten zijn door de werkgroep besproken en omgezet in uitgangsvragen.

3040

3041 **Ontwikkeling module(s)**

3042

3043 *Uitgangsvragen zonder systematisch literatuuronderzoek*

3044

3045 Bij 7 modules is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De teksten en aanbevelingen zijn
3046 uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van
3047 kennis en ervaringen uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet
3048 systematisch) literatuuronderzoek. Deze artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld.

3049

3050 *De GRADE-methodiek*

3051

3052 *Uitgangsvragen preventieve behandeling bij obstipatie door opioïden en medicamenteuze*
3053 *behandeling bij obstipatie veroorzaakt door opioïden* zijn via de evidence-based GRADE-methodiek
3054 uitgewerkt.

3055

3056 Zoeken en selecteren

3057 Bij deze modules is de uitgangsvraag omgezet naar één of meerdere onderzoeksvragen op basis van
3058 specifieke zoektermen. Daarnaast zijn door de werkgroep uitkomstmaten aangegeven die voor de
3059 patiënt belangrijk zijn. Deze uitkomstmaten zijn gewaardeerd op basis van belang bij de
3060 besluitvorming en hierdoor onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten.

3061 Aan de hand van deze zoektermen is gezocht in diverse elektronische databases naar
3062 wetenschappelijke literatuur. De zoekstrategieën per onderzoeksvraag vind u in [bijlage 6](#).

3063 Op basis van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria werd de gevonden literatuur geselecteerd,
3064 eerst op basis van de titel en samenvatting en vervolgens op basis van het gehele artikel. Per module
3065 zijn de aantallen gevonden artikelen en de aantallen geëxcludeerde studies te vinden in [bijlage 6](#).

3066 Redenen voor exclusie zijn opgenomen in de exclusietabellen in [bijlage 6](#).

3067 Naast de selectie op relevantie werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik
3068 gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

3069 1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's).

3070 2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's).

3071 Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek.

3072

3073 *Kwaliteit van individuele studies*

3074 *Individuele studies werden beoordeeld door middel van de Cochrane Risk of Bias tool*

3075 *(gerandomiseerde studies) en de AMSTAR Risk of Bias tool (systematische reviews).*

3076
3077
3078
3079
3080
3081
3082
3083
3084

Kwaliteit van het bewijs

Vervolgens werd de kwaliteit van het bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. Zoals te zien is in tabel 1, starten RCT's hoog en observationele studies laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de bewijskracht en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (zie tabel 1). Op deze manier werd de bewijskracht per uitkomstmaat gegradeerd.

Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs

Kwaliteit van bewijs	Onderzoeksoepzet	Verlagen als	Verhogen als
Hoog (A)	Gerandomiseerde studie	<u>Beperkingen in de onderzoeksoepzet</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig	<u>Sterke associatie</u> + 1 sterk + 2 zeer sterk
Matig (B)	Observationele studie	<u>Inconsistenties</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig	<u>Dosis-respons relatie</u> + 1 bewijs voor deze relatie
Laag (C)		<u>Indirectheid</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig	<u>Aanwezigheid van plausibele residuele confounding</u> + 1 zou een aangetoond effect verminderen, of
Zeer laag (D)		<u>Imprecisie</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig	+ 1 zou een onterecht effect suggereren als de resultaten geen effect laten zien
		<u>Publicatiebias</u> -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	

3085
3086
3087
3088
3089
3090
3091
3092
3093
3094
3095
3096
3097
3098
3099
3100
3101

Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-methodiek per uitkomstmaat geschiedt, is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Voor het literatuuronderzoek werd door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn. Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten zijn er twee opties:

- a. De uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- b. De uitkomstmaten wijzen in dezelfde richting (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen van de algehele kwaliteit van bewijs.

Op basis hiervan werden de conclusies geformuleerd (zie tabel 1).

3102 *Tabel 2. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat*

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
Hoog	Er is <u>veel vertrouwen</u> dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat... (Referenties)
Matig	Er is <u>matig vertrouwen</u> in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat... (Referenties)
Laag	Er is <u>beperkt vertrouwen</u> in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat... (Referenties)
Zeer laag	Er is <u>weinig vertrouwen</u> in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat... (Referenties)

Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag.

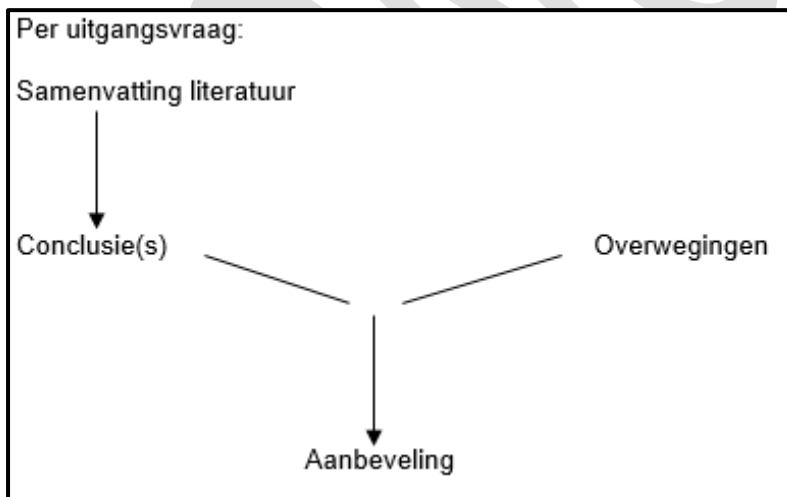
3103

3104 *Formuleringen van overwegingen*

3105

3106 Naast het bewijs uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het
 3107 formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in
 3108 de module. Hierin worden de conclusies (op basis van de literatuur) geplaatst in de context van de
 3109 dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende
 3110 beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in
 3111 combinatie met deze overwegingen (Figuur 1).

3112



3113

3114 *Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling*

3115

3116 Bij het schrijven van de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen:

3117

3118 Kwaliteit van het bewijs

3119 Hoe hoger de algehele kwaliteit van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een
 3120 sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

3121

3122 Patiëntenperspectief

3123 Beschrijf in hoeverre het bewijs aansluit bij de waarde en behoefte van de patiënt. Wat vindt de
3124 patiënt het belangrijkste? Of waar loopt de patiënt tegenaan? Is er voldoende bewijskracht voor de
3125 voor patiënten relevante uitkomsten? Wat zijn de consequenties voor patiënten (bijv. opnameduur,
3126 kosten die zij zelf maken).

3127

3128 Professioneel perspectief

3129 Beschrijf in hoeverre het bewijs aansluit bij de inzichten van de professional. Bijvoorbeeld als het gaat
3130 om de kennis en ervaring met de interventie, de te verwachten risico's die de professional loopt en de
3131 te verwachten tijdsbesparing/tijdsinvestering.

3132

3133 Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

3134 Beschrijf in hoeverre de interventie aanvaardbaar is. Dank hierbij aan ethische en juridische
3135 overwegingen. Beschrijf ook in hoeverre het haalbaar is. Denk daarbij aan voldoende tijd, kennis en
3136 mankracht, impact op de organisatie van zorg of bijvoorbeeld beschikbaarheid van medicatie en
3137 kosten.

3138

3139 Balans van gewenste en ongewenste effecten

3140 Beschrijf in hoeverre de voordelen opwegen tegen de nadelen. Belicht ook de perspectieven van de
3141 patiënt en de professional, als die verschillend zijn.

3142

3143 Rationale voor de aanbeveling

3144 Optioneel eindig je de overweging met een heel korte samenvatting waarom de aanbeveling voor of
3145 tegen de interventie adviseert.

3146

3147 *Formuleren van aanbevelingen*

3148

3149 Aanbevelingen in richtlijnen geven een antwoord op de uitgangsvraag. De GRADE-methodiek kent
3150 twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De
3151 sterkte van de aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin - voor de groep patiënten
3152 waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste
3153 effecten. Zie voor de formulering van sterke en zwakke aanbevelingen Tabel 3.

3154

3155 *Tabel 3. Formulering van aanbevelingen*

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Neutraal
Zwakke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.

De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.

Sterke
aanbeveling
tegen

De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten.
Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.

Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden)

3156

3157

3158 Daarnaast wordt in de gradering van de aanbevelingen gebaseerd op systematisch

3159 literatuuronderzoek de kwaliteit van het bewijs meegenomen (Tabel 4).

3160

3161

Tabel 4. Gradering van aanbevelingen

Sterkte aanbeveling	Cijfer
Sterke aanbeveling	1
Zwakke aanbeveling	2
Kwaliteit van bewijs	Letter
Hoog	A
Matig	B
Laag	C
Zeer laag	D

3162

3163

Inbreng patiëntenperspectief

3164

3165 Patiëntenfederatie Nederland nam zitting in de klankbordgroep. De input van

3166 patiëntvertegenwoordigers is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg

3167 voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt. Door middel van

3168 onderstaande werkwijze zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

3169 1. Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten
3170 aangeleverd.

3171 2. De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld om het patiëntenperspectief
3172 in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.

3173 3. De Patiëntenfederatie Nederland is geconsulteerd in de externe commentaarronde.

3174 4. De Patiëntenfederatie Nederland heeft ingestemd met de inhoud van de richtlijn.

3175 5. Patiënteninformatie/een patiëntensamenvatting wordt opgesteld en gepubliceerd op de daarvoor
3176 relevante sites.

3177 **Bijlage 6 Zoekverantwoording**

3178

3179 **Onderzoeksvragen 1, 2 en 3: diagnostiek**

3180 *Onderzoeksvraag 1: lichamelijk onderzoek*

3181 Wat zijn de voor- en nadelen van lichamelijk onderzoek ten opzichte van alleen zelfrapportage bij het vaststellen van obstipatie in de palliatieve fase?

3183 What are the advantages and disadvantages of physical examination compared to self-report in the determination of constipation in the palliative phase?

3184

3185

3186 Patients patients in the palliative phase with (suspected) constipation

3187 Intervention physical examination

3188 Comparator self-report

3189 Outcome diagnostic accuracy, patient satisfaction, negative consequences of the physical examination, costs

3190

3191 *Onderzoeksvraag 2: laboratoriumonderzoek*

3192 Wat zijn de voor- en nadelen van laboratoriumonderzoek ten opzichte van lichamelijk onderzoek of alleen zelfrapportage bij het vaststellen van obstipatie in de palliatieve fase?

3194 What are the advantages and disadvantages of laboratory tests compared to physical examination or self-report in the determination of constipation in the palliative phase?

3195

3196 Patients patients in the palliative phase with (suspected) constipation

3197 Intervention laboratory tests (calcium (hypercalcemia) and thyroid function (hypothyroidism))

3198 Comparator physical examination or self-report

3199 Outcome diagnostic accuracy, patient satisfaction, negative consequences of the laboratory tests, costs

3200

3201 *Onderzoeksvraag 3: beeldvormend onderzoek*

3202 Wat zijn de voor- en nadelen van een buikoverzichtsfoto of CT-scan ten opzichte van lichamelijk onderzoek of zelfrapportage bij het vaststellen van obstipatie in de palliatieve fase?

3204 What are the advantages and disadvantages of a x-ray of the abdomen or CT-scan compared to physical examination or self-report in the determination of constipation in the palliative phase?

3205

3206 Patients patients in the palliative phase with (suspected) constipation

3207 Intervention x-ray of the abdomen or CT-scan

3208 Comparator physical examination or self-report

3209 Outcome diagnostic accuracy, patient satisfaction, negative consequences of a x-ray of the abdomen or CT-scan, costs

3210

3211 *Search strategy research question 1, 2 and 3*

3212 The search of research question 1, 2 and 3 was combined.

3213 On November 6, 2020 the scientific literature is searched in databases Medline, Embase and the Cochrane Library. The search strings are shown in this appendix.

3214 The literature has been selected systematically based on the following predefined criteria:

3215 – Design: randomized clinical trials (RCT's), controlled clinical trials (CCT's) and observational studies

3216 – Publication dates: from inception to search date

3217 – The outcomes are reported

3218

3219 Literature was excluded when no quantitative data was presented and when no comparison was made between the different diagnostic tools.

3220

3221

3222

3223

3224

3225

3229 *Search results research question 1, 2 and 3*
 3230 The selection criteria were applied on the references yielded from the search. 157 unique hits were
 3231 screened on title and abstract (Table 1). Of these, 150 were excluded. Of the remaining seven
 3232 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, no papers were included for research
 3233 questions 1 and 2 and two papers were included for research question 3. The included papers for
 3234 research question 3 are:

- 3235 – Clark K, Lam LT, Talley NJ, Quinn J, Blight A, Byfieldt N, et al. Assessing the Presence and
 3236 Severity of Constipation with Plain Radiographs in Constipated Palliative Care Patients. *J Palliat*
 3237 *Med.* 2016;19(6):617–21.
- 3238 – Nagaviroj K, Yong WC, Fassbender K, Zhu G, Oneschuk D. Comparison of the constipation
 3239 assessment scale and plain abdominal radiography in the assessment of constipation in
 3240 advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(2):222–8.

3241 Table 2 provides an overview of the excluded studies with reasons.

3242
 3243 Table 1. Overall search results of research question 1, 2 and 3.

Database	Number of hits
Medline	105
Embase	13
Cochrane Library	39
Total hits	157
n excluded (language, duplicates)	0
Total unique eligible hits	157

3244
 3245 Table 2. Overview of excluded studies based on full-text evaluation of research question 1, 2 and 3.

Reference	Reason for exclusion
Abernethy, A. P., et al. (2009). "Detailing of gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, new insights, and a proposed approach." <i>Current Opinion in Supportive & Palliative Care</i> 3 (1): 41-49.	Narrative review, no comparison of relevant diagnostic methods.
Bruera, E., et al. (1994). "The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review." <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> 9 (8): 515-519.	No comparison or correlation analysis between diagnostic methods.
Clark, K. and D. C. Currow (2012). "Assessing constipation in palliative care within a gastroenterology framework." <i>Palliative Medicine</i> 26 (6): 834-841.	Narrative review, no detailed information available on different diagnostic measures.
Clark, K. et al. (2016) 'Assessing the Presence and Severity of Constipation with Plain Radiographs in Constipated Palliative Care Patients', <i>Journal of Palliative Medicine</i> . Mary Ann Liebert Inc., 19(6), pp. 617–621.	No relevant diagnostic intervention for research question 1 and 2
Mancini, I. and E. Bruera (1998). "Constipation in advanced cancer patients." <i>Supportive Care in Cancer</i> 6 (4): 356-364.	Narrative review, no detailed information available on different diagnostic measures.

Nagaviroj, K. et al. (2011) 'Comparison of the constipation assessment scale and plain abdominal radiography in the assessment of constipation in advanced cancer patients', <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> . <u>J Pain Symptom Manage</u> , 42(2), pp. 222–228.	No relevant diagnostic intervention for research question 1 and 2
Zhe, H. (2016). "The assessment and management of constipation among patients with advanced cancer in a palliative care ward in China: A best practice implementation project." <u>JBIDatabase of Systematic Reviews and Implementation Reports</u> 14(5): 295-309.	Implementation study, does not look at accuracy of tests.

3246

3247 *Search strings research question 1, 2 and 3*

3248

3249 OVID MEDLINE

3250 1 "Constipation in palliative care".ti. (0)

3251 2 Constipation/ (14129)

3252 3 Defecation/ (7152)

3253 4 Fecal Incontinence/ (9947)

3254 5 Feces/ (92512)

3255 6 Diarrhea/ (48122)

3256 7 (constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
3257 adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
3258 (fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
3259 faeces).ti,kw. (52839)

3260 8 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
3261 (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
3262 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
3263 (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*)).ti,kw. (4893)

3264 9 Fecal Impaction/ (1062)

3265 10 or/2-9 (173840)

3266 11 (constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
3267 adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
3268 (fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
3269 faeces).tw,kw. (181916)

3270 12 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
3271 (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
3272 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
3273 (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*) or (irritable adj bowel adj syndrome)).tw,kw.
3274 (36857)

3275 13 Gastrointestinal Motility/ (21256)

3276 **14 or/2-13 (298215)=constipation**

3277 15 Palliative Care/ (54813)

3278 16 Terminal Care/ (28534)

3279 17 Terminally Ill/ (6553)

3280 18 Hospice Care/ (6568)

3281 19 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj2 life) or (care adj3 dying) or

3282 ((advanced or late or last or end or final) adj2 (stage* or phase*))).tw,kw. (748871)

3283 20 "advanced disease*".tw,kw. (20570)

3284 21 ("end-stage disease*" or "end stage disease* or end-stage illness" or "end stage").tw,kw.

3285 (69274)

3286 22 (terminal* adj6 care*).tw,kw. (4150)

3287 23 (terminal* adj6 (ill* or disease)).tw,kw. (11194)

3288 24 terminal?stage*.tw,kw. (12)

3289 25 (dying or (close adj6 death)).tw,kw. (36006)

3290 **26 or/15-25 (817134)=palliative**
 3291 **27 14 and 26 (7531)= constipation + palliative**
 3292 28 Constipation/dg (489)
 3293 29 Constipation/di (1717)
 3294 30 exp Radiography, Abdominal/ (42028)
 3295 31 ((abdominal adj3 radiogr*) or (plain adj3 radiogra*)).tw,kw. (14509)
 3296 32 exp Tomography, X-Ray Computed/ (437598)
 3297 33 (ct or (computer adj3 tomograp*)).tw,kw. (353397)
 3298 34 hypercalciemi*.tw,kw. (9)
 3299 35 Hypercalcemia/bl [Blood] (1431)
 3300 36 hypercalc*.tw,kw. (22201)
 3301 37 exp clinical laboratory techniques/ or exp medical history taking/ or exp physical examination/
 3302 or early diagnosis/ (3930904)
 3303 38 (physical adj3 exam*).tw,kw. (72755)
 3304 39 thyroid diseases/ or exp hypothyroidism/ (48394)
 3305 40 dg.fs. (1203366)
 3306 **41 or/28-40 (5363775)=research variants**
 3307 42 27 and 41 (1589)
 3308 43 or/2-9,11-12 (282604)
 3309 **44 26 and 43 (7160)=palliative +constipation more specific**
 3310 **45 41 and 44 (1520)= palliative +constipation more specific + research variants**
 3311 46 ((patient adj3 report*) or mortalit* or accura* or adverse or cost? or (patient adj3
 3312 satisfact*)).tw,kw. (2621664)
 3313 47 45 and 46 (232)
 3314 48 "filter systematic reviews".ti. (0)
 3315 49 meta analysis.pt. (121698)
 3316 50 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (186448)
 3317 51 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9767)
 3318 52 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (205051)
 3319 53 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (12336)
 3320 54 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (79)
 3321 55 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (21659)
 3322 56 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (79)
 3323 57 medline.tw. and review.pt. (80341)
 3324 58 (pooled adj3 analy*).tw. (20830)
 3325 59 (pooled adj3 analy*).kf. (282)
 3326 60 "cochrane\$".fc_jour. (15058)
 3327 **61 or/49-60 (374878)= SR**
 3328 62 "medline rct filter".ti. (0)
 3329 63 controlled-clinical-trial.pt. (93908)
 3330 64 randomized-controlled-trial.pt. (516213)
 3331 65 randomized controlled trial/ (516213)
 3332 66 randomi?ed controlled trial?.tw. (184514)
 3333 67 randomi?ed controlled trial?.kf. (11901)
 3334 68 random-allocation.tw,kf. (1747)
 3335 69 double-blind-method.tw,kf. (501)
 3336 70 single-blind-method.tw,kf. (90)
 3337 71 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (46306)
 3338 72 random*.tw,kf. (1172025)
 3339 **73 or/63-72 (1382184)=rct**
 3340 **74 45 and 61 (17)= palliative +constipation more specific + research variants + SR**
 3341 75 "diagnose filter".ti. (0)

3342 76 exp "Sensitivity and Specificity"/ (591081)
 3343 77 sensitivity.tw. (813566)
 3344 78 sensitivity.kf. (18179)
 3345 79 specificity.tw. (470125)
 3346 80 specificity.kf. (7932)
 3347 81 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2295)
 3348 82 ((pre-test or pretest) adj probability).kf. (69)
 3349 83 ((post-test or posttest) adj probability).tw. (896)
 3350 84 ((post-test or posttest) adj probability).kf. (18)
 3351 85 predictive value\$.tw. (111068)
 3352 86 predictive value\$.kf. (1361)
 3353 87 likelihood ratio\$.tw. (15928)
 3354 88 likelihood ratio\$.kf. (598)
 3355 89 or/76-88 (1502902)
 3356 90 45 and 89 (105)
 3357 91 73 and 90 (7)
 3358 **92 45 and 73 (119)= palliative +constipation more specific + research variants + rct**
 3359 93 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj2 life) or (care adj3 dying) or
 3360 ((advanced or late or last or end or final) adj2 (stage* or phase*))).ti,kw. (137173)
 3361 94 "advanced disease*".ti,kw. (745)
 3362 95 ("end-stage disease*" or "end stage disease* or end-stage illness" or "end stage").ti,kw.
 3363 (13496)
 3364 96 (terminal* adj6 care*).ti,kw. (1742)
 3365 97 (terminal* adj6 (ill* or disease)).ti,kw. (2947)
 3366 98 terminal?stage*.ti,kw. (11)
 3367 99 (dying or (close adj6 death)).ti,kw. (8537)
 3368 **100 15 or 16 or 17 or 18 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 (184306)=palliative more**
 3369 **specific**
 3370 **101 92 and 100 (27)= palliative specific +constipation more specific + research variants +**
 3371 **rct**
 3372 **102 74 and 100 (8)=)= palliative specific +constipation more specific + research variants +**
 3373 **SR**
 3374 103 "Filter observationele studies".ti. (0)
 3375 104 epidemiologic studies/ (8445)
 3376 105 exp case-control studies/ (1115022)
 3377 106 exp cohort studies/ (2048881)
 3378 107 cross-sectional studies/ (341944)
 3379 108 (case adj3 control).tw,kf. (135508)
 3380 109 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (283429)
 3381 110 (follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (92432)
 3382 111 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1629212)
 3383 112 (observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (152635)
 3384 113 or/104-112 (3286558)
 3385 **114 45 and 100 and 113 (84)= palliative specific +constipation more specific + research**
 3386 **variants + observant**
 3387
 3388 EMBASE
 3389 1 "obstipatie palliatieve behandeling of preventie".ti. (0)
 3390 2 "embase AvE constipation in palliative care".ti. (0)
 3391 3 exp constipation/ (92332)
 3392 4 defecation/ (13553)
 3393 5 defecation disorder/ (2610)

3394 6 defecation measurement/ (85)
 3395 7 feces incontinence/ (20999)
 3396 8 feces/ (59916)
 3397 9 hard feces/ (599)
 3398 10 diarrhea/ (235533)
 3399 11 (constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
 3400 adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
 3401 (fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
 3402 faeces).ti,kw. (65299)
 3403 12 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
 3404 (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
 3405 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
 3406 (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*)).ti,kw. (7938)
 3407 13 feces impaction/ (1734)
 3408 14 or/3-13 (395027)
 3409 15 exp palliative therapy/ (113165)
 3410 16 exp terminal care/ (70588)
 3411 17 terminally ill patient/ or hospice patient/ (8731)
 3412 18 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj3 life) or (care adj3 dying) or
 3413 ((advanced or late or last or end or final) adj3 (stage* or phase*))).ti,kw. (190624)
 3414 19 or/15-18 (294360)
 3415 20 14 and 19 (6471)
 3416 21 practice guideline/ (436517)
 3417 22 guideline?.ti. (105364)
 3418 23 21 or 22 (467556)
 3419 24 20 and 23 (332)
 3420 25 exp *constipation/ (14175)
 3421 26 9 or 11 or 12 or 13 or 25 (75811)
 3422 27 23 and 26 (1151)
 3423 28 19 and 27 (34)
 3424 29 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)
 3425 30 meta analysis/ (200850)
 3426 31 "systematic review"/ (270009)
 3427 32 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (243564)
 3428 33 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (59154)
 3429 34 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (254189)
 3430 35 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (32311)
 3431 36 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (5731)
 3432 37 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (392)
 3433 38 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (29620)
 3434 39 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (32185)
 3435 40 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3908)
 3436 41 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1515386)
 3437 42 review.pt. (2657180)
 3438 43 41 and 42 (170154)
 3439 44 or/30-40,43 (602667)
 3440 45 19 and 26 and 44 (43)
 3441 46 exp abdominal radiography/ (31584)
 3442 47 ((abdominal adj3 radiogr*) or (plain adj3 radiogra*)).tw,kw. (18706)
 3443 48 exp x-ray computed tomography/ (60916)
 3444 49 (ct or (computer adj3 tomograp*)).tw,kw. (615944)
 3445 50 hypercalcemia/di [Diagnosis] (2299)

3446 51 hypercalc*.tw,kw. (28954)
3447 52 laboratory technique/ or exp laboratory test/ (169617)
3448 53 anamnesis/ (120411)
3449 54 exp physical examination/ (252915)
3450 55 early diagnosis/ (108873)
3451 56 (physical adj3 exam*).tw,kw. (129767)
3452 57 thyroid disease/ or exp hypothyroidism/ (90036)
3453 58 hypothyroid*.tw,kw. (51525)
3454 59 or/46-58 (1371256)
3455 60 20 and 59 (776)
3456 61 44 and 60 (20)
3457 62 25 or 26 (75811)
3458 63 *defecation/ (2125)
3459 64 62 or 63 (76562)
3460 65 61 and 64 (2)
3461 66 "filter randomised controlled trials Embase".ti. (0)
3462 67 randomization/ (88986)
3463 68 exp randomized controlled trial/ (632118)
3464 69 exp controlled clinical trial/ (819657)
3465 70 Major Clinical Study/ (3929257)
3466 71 random\$.tw. (1600284)
3467 72 random\$.kw. (50911)
3468 73 Double Blind Procedure/ (178442)
3469 74 or/67-73 (5335138)
3470 75 60 and (44 or 74) and 64 (14)
3471 76 "filter observational studies emb sign".ti. (0)
3472 77 Clinical study/ (156336)
3473 78 Case control study/ (163460)
3474 79 Family study/ (26156)
3475 80 Longitudinal study/ (147316)
3476 81 Retrospective study/ (988360)
3477 82 Prospective study/ (640967)
3478 83 Randomized controlled trials/ (190422)
3479 84 82 not 83 (634005)
3480 85 Cohort analysis/ (634518)
3481 86 (Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (324113)
3482 87 (Case control adj (study or studies)).tw,kw. (140522)
3483 88 (follow up adj (study or studies)).tw,kw. (68099)
3484 89 (observational adj (study or studies)).tw,kw. (178159)
3485 90 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (111404)
3486 91 (cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (234993)
3487 92 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 (2862700)
3488 93 (60 and 64 and 92) not (44 or 74) (5)
3489
3490 COCHRANE LIBRARY
3491 #1 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees
3492 #2 MeSH descriptor: [Terminal Care] this term only
3493 #3 palliative:ti,ab
3494 #4 MeSH descriptor: [Constipation] this term only
3495 #5 constipat*:ti,ab,kw
3496 #6 (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5)
3497 #7 (bowel next2 dysfunction*):TI,kw

3498 #8 palliat* or terminal* or endstage or hospice*:ti,kw
 3499 #9 #1 OR #2 OR #3 OR #8
 3500 #10 #4 OR #5 OR #7
 3501 #11 #9 AND #10
 3502 #12 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [diagnostic imaging -
 3503 DG, diagnosis - DI]
 3504 #13 MeSH descriptor: [Radiography, Abdominal] explode all trees
 3505 #14 ((abdominal next3 radiogra*) or (plain next3 radiogra*)):ti,ab,kw
 3506 #15 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees
 3507 #16 (ct or (computer next tomograp*)):ti,ab,kw
 3508 #17 hypercalc*:ti,ab,kw
 3509 #18 MeSH descriptor: [Hypercalcemia] explode all trees
 3510 #19 MeSH descriptor: [Clinical Laboratory Techniques] explode all trees
 3511 #20 MeSH descriptor: [Medical History Taking] explode all trees
 3512 #21 MeSH descriptor: [Physical Examination] this term only
 3513 #22 (physic* next3 exam*):ti,ab,kw
 3514 #23 hypothyroid*:ti,ab,kw
 3515 #24 MeSH descriptor: [Hypothyroidism] explode all trees
 3516 #25 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
 3517 #26 #11 and #25
 3518 #27 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
 3519 #28 #11 and #27
 3520 #29 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [diagnostic imaging -
 3521 DG, diagnosis - DI]
 3522 #30 #13 or #15 or #18 or #19 or #20 or #21 or #24
 3523 #31 #11 and #27 and #30
 3524 #32 ((abdominal next3 radiogra*) or (plain next3 radiogra*)):ti
 3525 #33 (ct or (computer next tomograp*)):ti
 3526 #34 hypercalc*:ti
 3527 #35 (physic* next3 exam*):ti
 3528 #36 hypothyroid*:ti
 3529 #37 #32 or #33 or #34 or #35
 3530 #38 #11 and #27 and (#30 or #37)
 3531 #39 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT]
 3532 #40 MeSH descriptor: [Magnesium Sulfate] explode all trees
 3533 #41 MeSH descriptor: [Phosphates] explode all trees
 3534 #42 MeSH descriptor: [Bisacodyl] explode all trees
 3535 #43 MeSH descriptor: [Senna Extract] this term only
 3536 #44 MeSH descriptor: [Benzofurans] this term only
 3537 #45 (linaclotide or Linzess):ti
 3538 #46 prucaloprid*:ti
 3539 #47 sennoside:ti
 3540 #48 bisacodyl:ti
 3541 #49 MeSH descriptor: [Magnesium Sulfate] explode all trees
 3542 #50 sodium next phospho*:ti
 3543 #51 MeSH descriptor: [Lactulose] explode all trees
 3544 #52 (lactulose or lactitol):ti
 3545 #53 MeSH descriptor: [Magnesium Hydroxide] explode all trees
 3546 #54 magnesium next hydroxide:ti
 3547 #55 MeSH descriptor: [Dietary Fiber] explode all trees
 3548 #56 MeSH descriptor: [Plant Extracts] this term only
 3549 #57 MeSH descriptor: [Psyllium] explode all trees

3550 #58 MeSH descriptor: [Senna Extract] this term only
3551 #59 MeSH descriptor: [Laxatives] this term only
3552 #60 (laxant* or laxati*):ti
3553 #61 #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or
3554 #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60
3555 #62 #11 and #61
3556

CONCEPT

3557 **Onderzoeksvragen 4, 5, 6, 7 en 9: preventie en behandeling**

3558 *Onderzoeksvraag 4: preventie bij patiënten die niet behandeld worden met opioïden*

3559 Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling ter preventie van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die niet behandeld worden met opioïden?

3561 What are the (un)favourable effects of (non)pharmacological therapy to prevent constipation in patients in the palliative phase who are not treated with opioids?

3563

3564 Patients patients in the palliative phase

3565 Intervention dietary fibers (psyllium seed or sterculiagom), fluid intake, mobilisation and or laxatives (movicolon, magnesium(hydr)oxide, lactulose or lactitol, magnesium sulfate, sodium phosphate, bisacodyl and sennosides, prucalopride, linaclotide)

3567 Comparator no treatment, placebo or other of the interventions

3568 Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects

3570

3571 *Onderzoeksvraag 5: preventie bij patiënten die behandeld worden met opioïden*

3572 Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling ter preventie van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase, die behandeld worden met opioïden?

3574 What are the (un)favourable effects of (non)pharmacological therapy to prevent constipation in patients in the palliative phase who are treated with opioids?

3575

3576 Patients patients in the palliative phase who are treated with opioids

3577 Intervention dietary fibers (psyllium seed or sterculiagom), fluid intake, mobilisation and or laxatives (movicolon, magnesium(hydr)oxide, lactulose or lactitol, magnesium sulfate, sodium phosphate, bisacodyl and sennosides, prucalopride, linaclotide, methylnaltrexone, naloxegol (moventig))

3578 Comparator no treatment, placebo or other of the interventions

3582 Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects

3583

3584 *Onderzoeksvraag 6: niet-medicamenteuze behandeling bij patiënten die opioïden krijgen*

3585 Wat zijn de (on)gunstige effecten van niet-medicamenteuze behandeling ter behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase?

3587 What are the (un)favourable effects of non-pharmacological therapy to treat constipation in patients in the palliative phase?

3588

3589 Patients patients in the palliative phase that have constipation

3591 Intervention dietary fibers (psyllium seed or sterculiagom), fluid intake, mobilisation

3592 Comparator no treatment, placebo or other of the interventions

3593 Outcome symptoms relief, patient satisfaction, adverse effects

3594

3595 *Onderzoeksvraag 7: medicamenteuze behandeling*

3596 Wat zijn de (on)gunstige effecten van behandeling met laxantia van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die geen opioïden ontvangen?

3597 What are the (un)favourable effects of treatment with laxatives to treat constipation in patients in the palliative phase who are not treated with opioids?

3600

3601 Patients patients in the palliative phase that have constipation and are not treated with opioids

3602 Intervention laxatives (movicolon, magnesium(hydr)oxide, lactulose or lactitol, magnesium sulfate, sodium phosphate, bisacodyl and sennosides, prucalopride, linaclotide, (micro) enema, docusate sodium)

3603 Comparator no treatment, placebo, other of the interventions

3604 Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects

3605

3606

3607

3608

3609 *Onderzoeksvraag 9: medicamenteuze behandeling*
 3610 Wat zijn de (on)gunstige effecten van opioïdantagonisten op obstipatie bij patiënten in de palliatieve
 3611 fase die opioïden gebruiken?
 3612 What are the (un)favourable effects of opioidantagonists on constipation in patients in the palliative
 3613 phase who are treated with opioids?
 3614

3615 Patients patients in the palliative phase that have constipation and are treated with opioids
 3616 Intervention methylnaltrexone, naloxegol, naloxone, naldemedine, alvimopan
 3617 Comparator no treatment, placebo, other of the interventions
 3618 Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects
 3619

3620 *Search strategy research question 4, 5, 6, 7 and 9*

3621 The search of research question 4, 5, 6, 7 and 9 was combined.
 3622 On November 6, 2020 the scientific literature is searched in databases Medline, Embase, Cinahl and
 3623 the Cochrane Library. The search strings are shown in this appendix.

3624 The literature has been selected systematically based on the following predefined criteria:

- 3625 – Design: randomized clinical trials (RCT's), controlled clinical trials (CCT's) and systematic reviews
 3626 assessing RCT's and CCT's
- 3627 – Publication dates: from inception to search date
- 3628 – The outcomes are reported
 3629

3630 Literature was excluded when it concerned a conference abstract, when the study examined
 3631 interventions in a non-palliative patient population, when no quantitative data was presented or when
 3632 no comparison was made.
 3633

3634 *Search results research question 4, 5, 6, 7 and 9*

3635 The selection criteria were applied on the references yielded from the search. 280 unique hits were
 3636 screened on title and abstract (Table 3). Of these, 213 were excluded. Of the remaining 67 papers,
 3637 the full-text was retrieved. Based on the full-text, no papers were included for research questions 4
 3638 and 6, two papers were included for research question 5, 1 paper was included for research question
 3639 7 and 1 paper was included for research question 9.

3640 The included papers for research question 5 are:

- 3641 – Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M, Ferrari M, Portugués A, Calvo MJ. 'Efficacy of senna versus
 3642 lactulose in terminal cancer patients treated with opioids', J Pain Symptom Manage.
 3643 1998;15(1):1–7.
- 3644 – Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR Blachandran P, Warriar PK. Managing morphine-induced
 3645 constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna. J Pain Symptom
 3646 Manage. 1998;16(4):240–244.

3647 The included paper for research questions 7 is:

- 3648 – Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management
 3649 of constipation in people receiving palliative care. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic
 3650 Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

3651 The included paper for research questions 9 is:

- 3652 – Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced
 3653 bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. Cochrane Database
 3654 Syst Rev. 2018;6(6):CD006332.

3655 Table 4 provides an overview of the excluded studies with reasons.
 3656

3657 Table 3. Overall search results of research question 4, 5, 6, 7 and 9.

Database	Number of hits
Medline	87
Embase	106

Cinahl	223
Cochrane Library	39
Total hits	455
n excluded (language, duplicates)	175
Total unique eligible hits	280

3658
3659
3660

Table 4. Overview of excluded studies based on full-text evaluation of research question 4, 5, 6, 7 and 9.

Reference	Reason for exclusion
Agra, Y., et al. (1998). "Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids." <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> 15(1): 1-7	Included for research question 5, wrong population for other research questions
Ahmedzai, S. H. and J. W. Boland (2015). "Constipation: opioid antagonists in people prescribed opioids." <i>Clinical Evidence</i> 11: 11	Wrong patient population
Bader, S., et al. (2012). "[Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? : a systematic literature review]." <i>Der Schmerz</i> 26(5): 568-586.	Review. Primary studies are included
Becker, G., et al. (2007). "Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review." <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> 34(5): 547-565	Wrong patient population
Boyle, D. J., et al. (2014). "Electrically stimulated gracilis neosphincter for end-stage fecal incontinence: The long-term outcome." <i>Diseases of the Colon and Rectum</i> 57(2): 215-222.	Wrong patient population
Bui, K., et al. (2014). "The effects of mild or moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol." <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> 54(12): 1368-1374	Pharmacokinetic study in healthy volunteers
Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.	Included for research question 7, wrong patient population for other research questions
Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.	Included for research question 9, wrong patient population for other

	research questions
Chamberlain, B. H., et al. (2009). "Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness." <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> 38(5): 683-690	Posthoc study of already included study
Chau, D. L., et al. (2008). "Opiates and elderly: Use and side effects." <i>Clinical Interventions in Aging</i> 3(2): 273-278.	Narrative review, Wrong patient population
Cheng, C. W., et al. (2013). "A cross-sectional study of constipation and laxative use in advanced cancer patients: insights for revision of current practice." <i>Supportive Care in Cancer</i> 21(1): 149-156	No comparative study
Cherny, N. I. (2004). "Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer." <i>Annals of Oncology</i> 15 (SUPPL. 4): iv205-iv213	Narrative review
Clark, K. (2016). "Assessing the presence and severity of constipation with plain radiographs in constipated palliative care patients." <i>Palliative Medicine</i> 30 (6): NP14-NP15	No intervention study
Clark, K., et al. (2012). "A retrospective pilot study to explore the timing of cessation of laxatives before death in a palliative care unit." <i>International Journal of Palliative Nursing</i> 18(7): 326-330	Full-text not available
Clark, K., et al. (2011). "Exploring the relationship between the frequency of documented bowel movements and prescribed laxatives in hospitalized palliative care patients." <i>American Journal of Hospice and Palliative Medicine</i> 28(4): 258-263	No comparative study
Clark, K. and N. Byfieldt (2014). "A study to explore which constipation symptoms predict satisfaction with management of constipation and which exacerbate the impact of the problem on the individual." <i>Palliative Medicine</i> 28 (6): 672	Conference abstract
Clark, K., et al. (2010). "The impact of opioids, anticholinergic medications and disease progression on the prescription of laxatives in hospitalized palliative care patients: a retrospective analysis." <i>Palliative Medicine</i> 24(4): 410-418	No comparative study
Clemens, K. E., et al. (2013). "Pharmacological treatment of constipation in palliative care." <i>Current Opinion in Supportive & Palliative Care</i> 7(2): 183-191	Selective review
Crowther, A. G. O. (1978). "Management of constipation in terminally ill patients." <i>Journal of International Medical Research</i> 6(4): 348-35	No comparative study
Davis, M. (2016). "Managing constipation without laxatives: What is new? is it possible? Should we?" <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 51 (2): 346-347	Conference abstract
Dickerson, D. and M. Nunnally (2010). "Methylnaltrexone relieves opioid-induced constipation and undiagnosed c. difficile septic ileus in a critically ill patient." <i>Critical Care Medicine</i> 12): A274	Single case study
Earnshaw, S. R., et al. (2010). "Methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness--a cost-effectiveness analysis." <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> 31(8): 911-921	Cost effectiveness analysis of included study

Elsner, F. and T. Pastrana (2011). "Chronic constipation in patients receiving palliative care: Current treatment options and challenges." <i>Onkologie</i> 6): 52	Conference abstract
Emmanuel, A., et al. (2017). "Constipation in older people: A consensus statement." <i>International Journal of Clinical Practice</i> 71 (1) (no pagination)(e12920)	Consensus statement
Erichsen, E., et al. (2016). "Constipation in specialized palliative care: factors related to constipation when applying different definitions." <i>Supportive Care in Cancer</i> 24(2): 691-698	No intervention study
Falbo, P. T., et al. (2019). "[Analysis of the European Consensus on the treatment of opioid-induced constipation analgesic drugs.]" <i>Recenti Progressi in Medicina</i> 110(7): 338-342	Full-text not available
Ferrell, B. (2008). "Polyethylene glycol laxative for chronic constipation." <i>Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy</i> 22(2): 149-150	Conference abstract?
Flerlage, J. E. and J. N. Baker (2015). "Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Children and Adolescents and Young Adults with Progressive Incurable Cancer at the End of Life." <i>Journal of Palliative Medicine</i> 18(7): 631-633	Case series, No comparative study
Foss, J. (2009). "How safe and effective is methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in advanced illness?" <i>Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology</i> 6(1): 12-13	Commentary
Gandara Del Castillo, A., et al. (2018). "Prevalence of the need for sodium intake restriction and the use of laxatives in palliative patients." <i>Revista Espanola de Enfermedades Digestivas</i> 110(11): 712-717	No intervention study
Ginex, P., et al. (2020). "Prevention and Treatment of Chronic and Opioid-Induced Constipation in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis (RP511)." <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 60 (1): 235	Conference abstract
Goodman, M., et al. (2005). "Constipation management in palliative care: A survey of practices in the United Kingdom." <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 29(3): 238-244	No comparative study
Halabi, I. M. (1999). "Cisapride in management of chronic pediatric constipation." <i>Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition</i> 28(2): 199-20	Wrong patient population
Hasson, F., et al. (2020). "'Take more laxatives was their answer to everything': A qualitative exploration of the patient, carer and healthcare professional experience of constipation in specialist palliative care." <i>Palliative Medicine</i> 34(8): 1057-1066	Focus group study, no intervention study
Herndon, C. M., et al. (2002). "Management of opioid induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care." <i>Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy</i> 22(2 1): 240-250	Narrative review
Hurdon, V., et al. (2000). "How useful is docusate in patients at risk for constipation? A systematic review of the evidence in the chronically ill." <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> 19(2): 130-136	Wrong population
Iskedjian, M., et al. (2011). "Methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients receiving palliative care: Willingness-to-pay and cost-benefit analysis." <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 41(1): 104-115	Survey

Janku, F., et al. (2016). "Treatment with methyl naltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer." <i>Annals of Oncology</i> 27(11): 2032-2038	Posthoc analysis of included studies
Kawubiri, W. (2018). "Assessment of practice of managing constipation in patients on oral morphine at initial three subsequent visits at J.O.Y hospice mbale Uganda in 2014." <i>Supportive Care in Cancer</i> 26 (2 Supplement 1): S318	Conference abstract
Kot, T. V. and N. A. Pettit-Young (1992). "Lactulose in the management of constipation: a current review." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 26(10): 1277-1282	Narrative review
Kraus, D., et al. (2016). "Constipation in Duchenne Muscular Dystrophy: Prevalence, Diagnosis, and Treatment." <i>Journal of Pediatrics</i> 171: 183-188	No intervention study, wrong patient population
Larkin, P. J., et al. (2008). "The management of constipation in palliative care: Clinical practice recommendations." <i>Palliative Medicine</i> 22(7): 796-807	Review. Primary studies are included
Laubisch, J. E. and J. N. Baker (2013). "Methyl naltrexone use in a seventeen-month-old female with progressive cancer and rectal prolapse." <i>Journal of Palliative Medicine</i> 16(11): 1486-1488	Single case study
Laval, G., et al. (2000). "The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: Do they remove the obstruction?" <i>Palliative Medicine</i> 14(1): 3-10	Wrong patient population
Lu, C. Y., et al. (2019). "Association of Constipation with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease." <i>BMC Nephrology</i> 20 (1) (no pagination)(304)	No intervention study
McIlfratrick, S., et al. (2019). "Examining constipation assessment and management of patients with advanced cancer receiving specialist palliative care: A multi-site retrospective case note review of clinical practice." <i>BMC Palliative Care</i> 18 (1) (no pagination)(57)	No intervention study
Miles, C. L., et al. (2006). "Laxatives for the management of constipation in palliative care patients." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4) (no pagination)(CD003448)	Review. Primary studies are included
Moore, J., et al. (2018). "Physician practices surrounding constipation management in hospitalized older adults." <i>Journal of Hospital Medicine</i> . Conference: Hospital Medicine, HM 13(4 Supplement 1)	Conference abstract
Mori, M., et al. (2017). "Phase II trial of subcutaneous methyl naltrexone in the treatment of severe opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients: an exploratory study." <i>International Journal of Clinical Oncology</i> 22(2): 397-404	No comparative study
Mozaffari, S., et al. (2018). "Methyl naltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation." <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 19(10): 1127-1135	Narrative review
Muldrew, D. H. L., et al. (2018). "Assessment and management of constipation for patients receiving palliative care in specialist palliative care settings: A systematic review of the literature." <i>Palliative Medicine</i> 32(5): 930-938	No comparative study

Radbruch, L., et al. (2000). "Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine." <i>Palliative Medicine</i> 14(2): 111-119	No intervention study
Ramesh, P. R., et al. (1998). "Managing morphine-induced constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna." <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> 16(4): 240-244.	Included for research question 5, wrong population for other research questions
Rauk, R. L. (2013). "Treatment of opioid-induced constipation: Focus on the peripheral mu-opioid receptor antagonist methylnaltrexone." <i>Drugs</i> 73(12): 1297-1306	Narrative review
Sawh, S. B., et al. (2012). "Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients." <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 87(3): 255-259	Wrong patient population
Schoorl, J. and Z. Zylicz (1997). "Laxative policy for terminal patients ineffective. [Dutch]." <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> 141(17): 823-826	Full-text not available
Shoop, C. and Y. Hu (2016). "Naloxegol for treating opioid-induced constipation in patients with non-cancer pain." <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 51 (2): 412	Conference abstract
Skollerud, L. M., et al. (2013). "Laxative prescriptions to cancer outpatients receiving opioids: a study from the Norwegian prescription database." <i>Supportive Care in Cancer</i> 21(1): 67-73	No intervention study
Slatkin, N., et al. (2009). "Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients." <i>The Journal of Supportive Oncology</i> 7(1): 39-46	No prevention
Sumida, K., et al. (2020). "Constipation in CKD." <i>Kidney International Reports</i> 5(2): 121-134	Narrative review
Sykes, N. P. (1996). "A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation." <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 11(6): 363-369	Wrong patient population
Sykes, N. P. (1996). "An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer." <i>Palliative Medicine</i> 10(2): 135-144	No prevention
Tack, J., et al. (2013) "Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation (OIC): Results from 2 identical phase 3, prospective, randomized, multicenter, double-blind, controlled trials." <i>Supportive Care in Cancer</i> 1): S260	Conference abstract
Thomas, J., et al. (2008). "Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness." <i>New England Journal of Medicine</i> 358(22): 2332-2343	No prevention
Zhe, H. (2016). "The assessment and management of constipation among patients with advanced cancer in a palliative care ward in China: A best practice implementation project." <i>JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports</i> 14(5): 295-309	No intervention study

3661
3662
3663
3664
3665

Search strings research question 4, 5, 6, 7 and 9

OVID MEDLINE

1 normacol.af. (11)

3666	2	movicolon.af. (1)
3667	3	Sugar Alcohols/ (2386)
3668	4	Magnesium Sulfate/ (5157)
3669	5	Phosphates/ (63100)
3670	6	exp Bisacodyl/ (422)
3671	7	senna extract/ or sennosides/ (644)
3672	8	Benzofurans/ (12512)
3673	9	Constipation/dt [Drug Therapy] (2356)
3674	10	Linzess.af. (18)
3675	11	(linaclotide or Linzess).tw,rn,kw. (305)
3676	12	prucaloprid*.tw,rn,kw. (387)
3677	13	senna extract/ or sennosides/ (644)
3678	14	sennoside*.tw,rn,kw. (485)
3679	15	bisacodyl.tw,rn,kw. (653)
3680	16	Magnesium Sulfate/ (5157)
3681	17	sodium phospho*.tw,rn,kw. (6059)
3682	18	LACTULOSE/ (2165)
3683	19	lactulose.tw,rn,kw. (3980)
3684	20	lactitol.tw,rn,kw. (322)
3685	21	magnesium hydroxide/ (1148)
3686	22	magnesium hydroxide.tw,rn,kw. (1497)
3687	23	movicolon.tw,rn,kw. (1)
3688	24	"Polyethylene Glycols"/ (55042)
3689	25	sterculiagom.tw,rn,kw. (0)
3690	26	plant extracts/ or psyllium/ or exp senna extract/ (116013)
3691	27	exp Laxatives/ (5334)
3692	28	or/1-27 (267913)=treatment options
3693	29	"AvE constipation in palliative care".ti. (0)
3694	30	Constipation/ (14129)
3695	31	Defecation/ (7152)
3696	32	Fecal Incontinence/ (9947)
3697	33	Feces/ (92512)
3698	34	Diarrhea/ (48122)
3699	35	(constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
3700		adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
3701		(fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
3702		faeces).ti,kw. (52839)
3703	36	(defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
3704		(evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
3705		symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
3706		(void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*)).ti,kw. (4893)
3707	37	Fecal Impaction/ (1062)
3708	38	or/30-37 (173840)
3709	39	(constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
3710		adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
3711		(fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
3712		faeces).tw,kw. (181916)
3713	40	(defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
3714		(evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
3715		symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
3716		(void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*) or (irritable adj bowel adj syndrome)).tw,kw.
3717		(36857)

3718 41 Gastrointestinal Motility/ (21256)
 3719 **42 or/30-41 (298215)=constipation**
 3720 43 Palliative Care/ (54813)
 3721 44 Terminal Care/ (28534)
 3722 45 Terminally Ill/ (6553)
 3723 46 Hospice Care/ (6568)
 3724 47 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj2 life) or (care adj3 dying) or
 3725 ((advanced or late or last or end or final) adj2 (stage* or phase*))).tw,kw. (748871)
 3726 48 "advanced disease*".tw,kw. (20570)
 3727 49 ("end-stage disease*" or "end stage disease* or end-stage illness" or "end stage").tw,kw.
 3728 (69274)
 3729 50 (terminal* adj6 care*).tw,kw. (4150)
 3730 51 (terminal* adj6 (ill* or disease)).tw,kw. (11194)
 3731 52 terminal?stage*.tw,kw. (12)
 3732 53 (dying or (close adj6 death)).tw,kw. (36006)
 3733 **54 or/43-53 (817134)= palliative phase**
 3734 55 42 and 54 (7531)
 3735 56 Constipation/dg (489)
 3736 57 Constipation/di (1717)
 3737 58 exp Radiography, Abdominal/ (42028)
 3738 59 ((abdominal adj3 radiogr* or (plain adj3 radiogra*))).tw,kw. (14509)
 3739 60 exp Tomography, X-Ray Computed/ (437598)
 3740 61 (ct or (computer adj3 tomograp*)).tw,kw. (353397)
 3741 62 hypercalciemi*.tw,kw. (9)
 3742 63 Hypercalcemia/bl [Blood] (1431)
 3743 64 hypercalc*.tw,kw. (22201)
 3744 65 exp clinical laboratory techniques/ or exp medical history taking/ or exp physical examination/
 3745 or early diagnosis/ (3930904)
 3746 66 (physical adj3 exam*).tw,kw. (72755)
 3747 67 thyroid diseases/ or exp hypothyroidism/ (48394)
 3748 68 dg.fs. (1203366)
 3749 69 or/56-68 (5363775)
 3750 70 55 and 69 (1589)
 3751 71 or/30-37,39-40 (282604)
 3752 72 54 and 71 (7160)
 3753 73 69 and 72 (1520)
 3754 74 ((patient adj3 report*) or mortalit* or accura* or adverse or cost? or (patient adj3
 3755 satisfact*)).tw,kw. (2621664)
 3756 75 73 and 74 (232)
 3757 76 "filter systematic reviews".ti. (0)
 3758 77 meta analysis.pt. (121698)
 3759 78 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (186448)
 3760 79 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9767)
 3761 80 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (205051)
 3762 81 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (12336)
 3763 82 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (79)
 3764 83 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (21659)
 3765 84 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (79)
 3766 85 medline.tw. and review.pt. (80341)
 3767 86 (pooled adj3 analy*).tw. (20830)
 3768 87 (pooled adj3 analy*).kf. (282)
 3769 88 "cochrane\$".fc_jour. (15058)

3770 89 or/77-88 (374878)
3771 90 "medline rct filter".ti. (0)
3772 91 controlled-clinical-trial.pt. (93908)
3773 92 randomized-controlled-trial.pt. (516213)
3774 93 randomized controlled trial/ (516213)
3775 94 randomi?ed controlled trial?.tw. (184514)
3776 95 randomi?ed controlled trial?.kf. (11901)
3777 96 random-allocation.tw,kf. (1747)
3778 97 double-blind-method.tw,kf. (501)
3779 98 single-blind-method.tw,kf. (90)
3780 99 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (46306)
3781 100 random*.tw,kf. (1172025)
3782 101 or/91-100 (1382184)
3783 102 73 and 89 (17)
3784 103 "diagnose filter".ti. (0)
3785 104 exp "Sensitivity and Specificity"/ (591081)
3786 105 sensitivity.tw. (813566)
3787 106 sensitivity.kf. (18179)
3788 107 specificity.tw. (470125)
3789 108 specificity.kf. (7932)
3790 109 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2295)
3791 110 ((pre-test or pretest) adj probability).kf. (69)
3792 111 ((post-test or posttest) adj probability).tw. (896)
3793 112 ((post-test or posttest) adj probability).kf. (18)
3794 113 predictive value\$.tw. (111068)
3795 114 predictive value\$.kf. (1361)
3796 115 likelihood ratio\$.tw. (15928)
3797 116 likelihood ratio\$.kf. (598)
3798 117 or/104-116 (1502902)
3799 118 73 and 117 (105)
3800 119 101 and 118 (7)
3801 120 73 and 101 (119)
3802 121 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj2 life) or (care adj3 dying) or
3803 ((advanced or late or last or end or final) adj2 (stage* or phase*))).ti,kw. (137173)
3804 122 "advanced disease*".ti,kw. (745)
3805 123 ("end-stage disease*" or "end stage disease* or end-stage illness" or "end stage").ti,kw.
3806 (13496)
3807 124 (terminal* adj6 care*).ti,kw. (1742)
3808 125 (terminal* adj6 (ill* or disease)).ti,kw. (2947)
3809 126 terminal?stage*.ti,kw. (11)
3810 127 (dying or (close adj6 death)).ti,kw. (8537)
3811 128 43 or 44 or 45 or 46 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 (184306)
3812 129 120 and 128 (27)
3813 130 102 and 128 (8)
3814 131 "Filter observationele studies".ti. (0)
3815 132 epidemiologic studies/ (8445)
3816 133 exp case-control studies/ (1115022)
3817 134 exp cohort studies/ (2048881)
3818 135 cross-sectional studies/ (341944)
3819 136 (case adj3 control).tw,kf. (135508)
3820 137 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (283429)
3821 138 (follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (92432)

3822 139 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1629212)
 3823 140 (observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (152635)
 3824 141 or/132-140 (3286558)
 3825 142 73 and 128 and 141 (84)
 3826 **143 28 and 55 (292)= treatment options + constipation + palliative phase**
 3827 144 128 and 141 and 143 (32)
 3828 145 opioid*.tw. (92076)
 3829 146 144 not 145 (14)
 3830 147 42 and 54 and 28 and (89 or 101) (56)
 3831 148 147 not 145 (31)
 3832 149 exp Morphine Derivatives/ (50940)
 3833 150 exp Fentanyl/ (15956)
 3834 151 (fentanyl or morphine or opioid*).tw,rn,kw. (147877)
 3835 152 or/149-151 (158133) opioden
 3836 153 144 and 152 (21)
 3837 154 42 and 54 and 28 and 152 and (89 or 101) (27)= sr of rct
 3838 155 from 146 keep 1-14 (14)
 3839 156 from 153 keep 1-21 (21)
 3840 157 from 154 keep 1-27 (27)
 3841 158 exp Analgesics, Opioid/ (117527)
 3842 **159 152 or 158 (186740)= opioids**
 3843 160 42 and 54 and 28 and 159 and (89 or 101) (29) def SR or rct for question 3
 3844 161 (42 and 54 and 28 and 152 and 141) not (89 or 101) (23) def observat
 3845 162 42 and 54 and 28 and (89 or 101) (56)= question 2 rct or sr but incl treatment with opioids
 3846 163 162 not 160 (27)= question 2 rct or SR no opioids
 3847 164 (42 and 54 and 28 and 141) not (89 or 101) (43)= question 2 observat but incl treatment met
 3848 opioids
 3849 165 164 not 161 (20)=)= question 2 observat but no treatment with opioids
 3850 166 from 160 keep 1-29 (29)
 3851 167 from 161 keep 1-23 (23)
 3852 168 from 165 keep 1-20 (20)
 3853 169 (42 and 54 and 28 and 159 and 141) not (89 or 101) (24)= slot def observat question 3
 3854 170 42 and 54 and 28 and (89 or 101) (56)
 3855 171 162 not 159 (27)
 3856 172 "thomas\$.fc_auts. and "methyl*".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (14)
 3857 173 from 169 keep 1-24 (24)
 3858 174 from 172 keep 8 (1)
 3859 175 "candy\$.fc_auts. and "laxatives for the manag*".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. (1)
 3860 176 42 and 54 and 28 and 159 and 174 (1)
 3861 177 170 and 174 (1)
 3862 178 162 and 175 (1)
 3863
 3864 **EMBASE**
 3865 1 "obstipatie palliatieve behandeling of preventie".ti. (0)
 3866 2 "embase constipation in palliative care".ti. (0)
 3867 3 exp constipation/ (92332)
 3868 4 defecation/ (13553)
 3869 5 defecation disorder/ (2610)
 3870 6 defecation measurement/ (85)
 3871 7 feces incontinence/ (20999)
 3872 8 feces/ (59916)
 3873 9 hard feces/ (599)

3874 10 diarrhea/ (235533)
3875 11 (constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
3876 adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
3877 (fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
3878 faeces).ti,kw. (65299)
3879 12 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
3880 (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
3881 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
3882 (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*)).ti,kw. (7938)
3883 13 feces impaction/ (1734)
3884 14 or/3-13 (395027)
3885 15 exp palliative therapy/ (113165)
3886 16 exp terminal care/ (70588)
3887 17 terminally ill patient/ or hospice patient/ (8731)
3888 18 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj3 life) or (care adj3 dying) or
3889 ((advanced or late or last or end or final) adj3 (stage* or phase*))).ti,kw. (190624)
3890 19 or/15-18 (294360)
3891 20 14 and 19 (6471)
3892 21 practice guideline/ (436517)
3893 22 guideline?.ti. (105364)
3894 23 21 or 22 (467556)
3895 24 20 and 23 (332)
3896 25 exp *constipation/ (14175)
3897 26 9 or 11 or 12 or 13 or 25 (75811)
3898 27 23 and 26 (1151)
3899 28 19 and 27 (34)
3900 29 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)
3901 30 meta analysis/ (200850)
3902 31 "systematic review"/ (270009)
3903 32 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (243564)
3904 33 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (59154)
3905 34 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (254189)
3906 35 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (32311)
3907 36 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (5731)
3908 37 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (392)
3909 38 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (29620)
3910 39 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (32185)
3911 40 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3908)
3912 41 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1515386)
3913 42 review.pt. (2657180)
3914 43 41 and 42 (170154)
3915 44 or/30-40,43 (602667)
3916 45 19 and 26 and 44 (43)
3917 46 exp abdominal radiography/ (31584)
3918 47 ((abdominal adj3 radiogr*) or (plain adj3 radiogra*)).tw,kw. (18706)
3919 48 exp x-ray computed tomography/ (60916)
3920 49 (ct or (computer adj3 tomograp*)).tw,kw. (615944)
3921 50 hypercalcemia/di [Diagnosis] (2299)
3922 51 hypercalc*.tw,kw. (28954)
3923 52 laboratory technique/ or exp laboratory test/ (169617)
3924 53 anamnesis/ (120411)
3925 54 exp physical examination/ (252915)
3926 55 early diagnosis/ (108873)

3927 56 (physical adj3 exam*).tw,kw. (129767)
 3928 57 thyroid disease/ or exp hypothyroidism/ (90036)
 3929 58 hypothyroid*.tw,kw. (51525)
 3930 59 or/46-58 (1371256)
 3931 60 20 and 59 (776)
 3932 61 44 and 60 (20)
 3933 62 25 or 26 (75811)
 3934 63 *defecation/ (2125)
 3935 64 62 or 63 (76562)
 3936 65 61 and 64 (2)
 3937 66 "filter randomised controlled trials Embase".ti. (0)
 3938 67 randomization/ (88986)
 3939 68 exp randomized controlled trial/ (632118)
 3940 69 exp controlled clinical trial/ (819657)
 3941 70 Major Clinical Study/ (3929257)
 3942 71 random\$.tw. (1600284)
 3943 72 random\$.kw. (50911)
 3944 73 Double Blind Procedure/ (178442)
 3945 74 or/67-73 (5335138)
 3946 75 60 and (44 or 74) and 64 (14)
 3947 76 "filter observationele studies emb sign".ti. (0)
 3948 77 Clinical study/ (156336)
 3949 78 Case control study/ (163460)
 3950 79 Family study/ (26156)
 3951 80 Longitudinal study/ (147316)
 3952 81 Retrospective study/ (988360)
 3953 82 Prospective study/ (640967)
 3954 83 Randomized controlled trials/ (190422)
 3955 84 82 not 83 (634005)
 3956 85 Cohort analysis/ (634518)
 3957 86 (Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (324113)
 3958 87 (Case control adj (study or studies)).tw,kw. (140522)
 3959 88 (follow up adj (study or studies)).tw,kw. (68099)
 3960 89 (observational adj (study or studies)).tw,kw. (178159)
 3961 90 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (111404)
 3962 91 (cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (234993)
 3963 92 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 (2862700)
 3964 93 (60 and 64 and 92) not (44 or 74) (5)
 3965 94 from 75 keep 1-14 (14)
 3966 95 from 93 keep 1-5 (5)
 3967 96 exp normacol/ (133)
 3968 97 movicolon.tw,kw. (7)
 3969 98 "movicolon"/ (9)
 3970 99 dietary fiber/ (22473)
 3971 100 ispagula/ (2885)
 3972 101 laxative/ or lactitol/ or lactulose/ or magnesium hydroxide/ or magnesium oxide/ or magnesium sulfate/
 3973 or senna extract/ or sennoside/ or sennoside a/ or sennoside b/ or sodium dihydrogen phosphate/
 3974 (50531)
 3975 102 benzofuran derivative/ (5443)
 3976 103 prucalopride/ (1141)
 3977 104 linaclotide/ (957)
 3978 105 exp laxative/dt [Drug Therapy] (21461)
 3979 106 or/96-105 (85172)
 3980 107 20 and 106 (583)
 3981 108 exp opiate/ (88294)
 3982 109 exp morphine derivative/ (202005)
 3983 110 exp fentanyl derivative/ (83571)

3984 111 (fentanyl or morphine or opioid*).tw,rn,kw. (251260)
 3985 112 or/108-111 (351015)
 3986 113 107 and (44 or 74) (135)
 3987 **114 107 and (44 or 74) and 112 (98)= question 3 treatment prevention SR or rct**
 3988 **115 113 not 114 (37)= question 2 treatment prevention SR or rct**
 3989 116 107 and 92 (68)
 3990 **117 107 and 92 and 112 (48) = question 3 treatment prevention observat**
 3991 **118 116 not 117 (20) question 2 treatment prevention observat**
 3992
 3993 CINAHL
 3994 S1 (MH "Constipation+") (6,192)
 3995 S2 (MH "Defecation") (1,427)
 3996 S3 (MH "Fecal Incontinence") (3,030)
 3997 S4 (MH "Feces+") (9,194)
 3998 S5 (MH "Diarrhea") (10,686)
 3999 S6 TI (constipat* or (hard N3 stool*) or (bowel N3 symptom*) or (impact* N3 stool*) or (impact* N3 feces) or (impact* N3 faeces) or (fecal* N3 incontin*) or (faecal* N3 incontin*) or (fecal* N3 impact*) or (faecal* N3 impact*) or (loose N3 stool*) or diarrh* or feces or faeces) OR AB (constipat* or (hard N3 stool*) or (bowel N3 symptom*) or (impact* N3 stool*) or (impact* N3 feces) or (impact* N3 faeces) or (fecal* N3 incontin*) or (faecal* N3 incontin*) or (fecal* N3 impact*) or (faecal* N3 impact*) or (loose N3 stool*) or diarrh* or feces or faeces) (29,194)
 4000
 4001
 4002
 4003
 4004
 4005 S7 TI (defecat* or (bowel* N3 function*) or (bowel* N3 habit*) or (bowel* N3 symptom*) or (evacuat* N3 feces) or (evacuat* N3 feces) or (evacuat* N3 bowel*) or (bowel* N3 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*).) AND AB (36 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*).) (1)
 4006
 4007
 4008
 4009
 4010
 4011
 4012 S8 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 (43,492)
 4013 S9 (MH "Palliative Care") OR (MH "Hospice and Palliative Nursing") (40,649)
 4014 S10 (MH "Terminal Care+") (65,517)
 4015 S11 (MH "Terminally Ill Patients+") (11,944)
 4016 S12 (MH "Hospice Care") (9,008)
 4017 S13 TI ((palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end N2 life) or (care N3 dying) or ((advanced or late or last or end or final) N2 (stage* or phase*)))) OR AB ((palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end N2 life) or (care N3 dying) or ((advanced or late or last or end or final) N2 (stage* or phase*)))) (109,512)
 4018
 4019
 4020
 4021 S14 TI ("end-stage disease*" or "end stage disease*" or end-stage illness" or "end stage") OR AB ("end-stage disease*" or "end stage disease*" or end-stage illness" or "end stage") (15,245)
 4022
 4023 S15 TI terminal* N6 care AND AB terminal* N6 care (227)
 4024 S16 TI ((terminal* N6 (ill* or disease))) AND AB ((terminal* N6 (ill* or disease))) (823)
 4025 S17 TI (dying or (close N6 death)) OR AB (dying or (close N6 death)) (16,541)
 4026 S18 S9 or S10 or S11 or S12 or S13 or S14 or S15 or S16 or S17 (143,750)
 4027 S19 S8 and S18 (1,407)
 4028 S20 (MH "Constipation+/PC/TH/DH/DT") (3,274)
 4029 S21 (MH "Magnesium Sulfate") (1,580)
 4030 S22 (MH "Dietary Fiber") (7,417)
 4031 S23 (MH "Cathartics+") (6,234)
 4032 S24 TI (lactulose or lactitol or psyllium* or sterculiagom or movicolon or sennosi*) OR AB (psyllium* or sterculiagom or movicolon or sennosi*) (363)
 4033
 4034 S25 (MH "Fluid Intake") (3,105)

4035 S26 TI (fluid or movement or exercis* or laxativ* or fiber*) OR AB (fluid or movement or exercis*
4036 or laxativ* or fiber*) (251,096)
4037 S27 S20 or S21 or S22 or S23 or S24 or S25 or S26 (264,447)
4038 S28 S19 and S27 (313)
4039 S29 S19 and S27 (223)
4040
4041 COCHRANE LIBRARY
4042 #1 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees
4043 #2 MeSH descriptor: [Terminal Care] this term only
4044 #3 palliative:ti,ab
4045 #4 MeSH descriptor: [Constipation] this term only
4046 #5 constipat*:ti,ab,kw
4047 #6 (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5)
4048 #7 (bowel next2 dysfunction*):TI,kw
4049 #8 palliat* or terminal* or endstage or hospice*:ti,kw
4050 #9 #1 OR #2 OR #3 OR #8
4051 #10 #4 OR #5 OR #7
4052 #11 #9 AND #10
4053 #12 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [diagnostic imaging -
4054 DG, diagnosis - DI]
4055 #13 MeSH descriptor: [Radiography, Abdominal] explode all trees
4056 #14 ((abdominal next3 radiogra* or (plain next3 radiogra*)):ti,ab,kw
4057 #15 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees
4058 #16 (ct or (computer next tomograp*)):ti,ab,kw
4059 #17 hypercalc*:ti,ab,kw
4060 #18 MeSH descriptor: [Hypercalcemia] explode all trees
4061 #19 MeSH descriptor: [Clinical Laboratory Techniques] explode all trees
4062 #20 MeSH descriptor: [Medical History Taking] explode all trees
4063 #21 MeSH descriptor: [Physical Examination] this term only
4064 #22 (physic* next3 exam*):ti,ab,kw
4065 #23 hypothyroid*:ti,ab,kw
4066 #24 MeSH descriptor: [Hypothyroidism] explode all trees
4067 #25 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
4068 #26 #11 and #25
4069 #27 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
4070 #28 #11 and #27
4071 #29 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [diagnostic imaging -
4072 DG, diagnosis - DI]
4073 #30 #13 or #15 or #18 or #19 or #20 or #21 or #24
4074 #31 #11 and #27 and #30
4075 #32 ((abdominal next3 radiogra* or (plain next3 radiogra*)):ti
4076 #33 (ct or (computer next tomograp*)):ti
4077 #34 hypercalc*:ti
4078 #35 (physic* next3 exam*):ti
4079 #36 hypothyroid*:ti
4080 #37 #32 or #33 or #34 or #35
4081 #38 #11 and #27 and (#30 or #37)
4082 #39 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT]
4083 #40 MeSH descriptor: [Magnesium Sulfate] explode all trees
4084 #41 MeSH descriptor: [Phosphates] explode all trees
4085 #42 MeSH descriptor: [Bisacodyl] explode all trees
4086 #43 MeSH descriptor: [Senna Extract] this term only
4087 #44 MeSH descriptor: [Benzofurans] this term only

4088 #45 (linaclotide or Linzess):ti
 4089 #46 prucaloprid*:ti
 4090 #47 sennoside:ti
 4091 #48 bisacodyl:ti
 4092 #49 MeSH descriptor: [Magnesium Sulfate] explode all trees
 4093 #50 sodium next phospho*:ti
 4094 #51 MeSH descriptor: [Lactulose] explode all trees
 4095 #52 (lactulose or lactitol):ti
 4096 #53 MeSH descriptor: [Magnesium Hydroxide] explode all trees
 4097 #54 magnesium next hydroxide:ti
 4098 #55 MeSH descriptor: [Dietary Fiber] explode all trees
 4099 #56 MeSH descriptor: [Plant Extracts] this term only
 4100 #57 MeSH descriptor: [Psyllium] explode all trees
 4101 #58 MeSH descriptor: [Senna Extract] this term only
 4102 #59 MeSH descriptor: [Laxatives] this term only
 4103 #60 (laxant* or laxati*):ti
 4104 #61 #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or
 4105 #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60
 4106 #62 #11 and #61
 4107 #63 MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees and with qualifier(s): [prevention & control -
 4108 PC]
 4109 #64 #63 and #9
 4110 #65 ((feeding or nutrition) NEAR/3 (tube or enteral)):ti,ab,kw
 4111 #66 MeSH descriptor: [Nutritional Support] explode all trees
 4112 #67 #65 or #66
 4113 #68 #11 and #67

4114 **Onderzoeksvraag 8: bijwerkingen**

4115 *Onderzoeksvraag 8: bijwerkingen van behandeling met laxantie*

4116 Wat is het verschil in bijwerkingen tussen lactulose, lactitol (importal) en macrogol bij patiënten met obstipatie (in de palliatieve fase)?

4118 What is the difference in side effects between lactulose, lactitol (importal) and macrogol in patients with constipation (in the palliative phase)?

4120

4121 Patients patients that have constipation

4122 Intervention lactulose

4123 Comparator lactitol, macrogol

4124 Outcome adverse effects

4125

4126 *Search strategy research question 8*

4127 On March 24, 2021 the scientific literature is searched in databases Medline and Embase. The search strings are shown in this appendix.

4128 The literature has been selected systematically based on the following predefined criteria:

4129 – Design: randomized clinical trials (RCT's), controlled clinical trials (CCT's) and observational studies

4130 – Publication dates: from inception to search date

4131 – The outcomes are reported

4132

4133 Literature was excluded when no quantitative data was presented or when no comparison was made.

4134

4135 *Search results research question 8*

4136 The selection criteria were applied on the references yielded from the search. 306 unique hits were screened on title and abstract (Table 5). Of these, 299 were excluded. Of the remaining 8 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, 3 papers were included:

4137 – Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and long-term efficacy of polyethylene glycol 4000 (Forlax®) compared to lactulose in elderly patients with chronic constipation. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2017;21(4):429–439.

4138 – Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7(7):CD007570.

4139 – Mueller-Lissner SA, Wald A. Constipation in adults. *BMJ clinical evidence*. 2010;2010:0413.

4140 Table 6 provides an overview of the excluded studies with reasons.

4141

4142

4143 Table 5. Overall search results of research question 8.

Database	Number of hits
Medline	122
Embase	184
Total hits	306
n excluded (language, duplicates)	-
Total unique eligible hits	306

4144

4145 Table 6. Overview of excluded studies based on full-text evaluation of research question 8.

Reference	Reason for exclusion
Ahmedzai, S.H. & Boland, J. "Constipation in people prescribed opioids." <i>Clinical Evidence</i> 2010;04:2407.	Better review available
Attar, A., Lémann, M., Ferguson, A., et al. "Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation." <i>Gut</i> 1999;44:226-230.	Wrong populataion

4146

4147

Christie, A.H., Culbert, P., Guest, J.F. "Economic impact of low dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes compared with lactulose in the management of idiopathic constipation in the UK." <i>Pharmacoeconomics</i> 2002;20(1):49-60.	Wrong population
--	------------------

- 4152
4153 *Search strings research question 8*
4154 OVID MEDLINE
4155 1 Hypercalcemia/ (12995)
4156 2 Constipation/ (14340)
4157 3 Defecation/ (7237)
4158 4 Fecal Incontinence/ (10049)
4159 5 Feces/ (94193)
4160 6 Diarrhea/ (48736)
4161 7 (constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
4162 adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
4163 (fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
4164 faeces).ti,kw. (53890)
4165 8 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
4166 (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
4167 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
4168 (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*)).ti,kw. (5010)
4169 9 Fecal Impaction/ (1066)
4170 10 or/2-9 (176812)=P obstipatie
4171 11 1 and 10 (88)
4172 12 (hypercalcemia* or (milk adj1 alkali adj2 syndrome?)).tw,kw. (14033)
4173 13 exp Calcium/bl [Blood] (29834)
4174 14 1 or 12 or 13 (46208)
4175 15 10 and 14 (449)
4176 16 (dutch or english or german or french).la. (29282067)
4177 17 15 and 16 (429)
4178 18 "filter medline systematic reviews".ti. (0)
4179 19 meta analysis.pt. (128585)
4180 20 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (198922)
4181 21 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw,kf. (222443)
4182 22 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw,kf. (10316)
4183 23 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw,kf. (12886)
4184 24 medline.tw. and review.pt. (82099)
4185 25 (pooled adj3 analy*).tw,kf. (22125)
4186 26 "cochrane\$.fc_jour. (15277)
4187 27 or/19-26 (396628)
4188 28 17 and 27 (0)
4189 29 "medline filter observationele studies".ti. (0)
4190 30 epidemiologic studies/ (8592)
4191 31 exp case-control studies/ (1152475)
4192 32 exp cohort studies/ (2105407)
4193 33 cross-sectional studies/ (357779)
4194 34 (case adj3 control).tw,kf. (139586)
4195 35 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (300614)
4196 36 (follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (94881)
4197 37 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1699242)
4198 38 (observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (162421)
4199 39 or/30-38 (3395907)

4200 40 17 and 39 (28)
 4201 41 hypercalci*.tw,kw. (4678)
 4202 42 from 40 keep 3 (1)
 4203 43 (metabolic adj3 analys*).tw,kw. (8591)
 4204 44 (metabolic adj3 abnormalit*).tw,kw. (10591)
 4205 45 me.fs. (5677345)
 4206 46 10 and 45 (33223)
 4207 47 1 or 12 or 13 or 41 (49812)
 4208 48 46 and 47 (284)
 4209 49 39 and 48 (9)
 4210 50 43 or 44 or 45 (5686585)
 4211 51 47 and 50 (17709)
 4212 52 10 and 51 (284)
 4213 53 exp Calcium Phosphates/ (35104)
 4214 54 Calcium, Dietary/ (14167)
 4215 55 1 or 12 or 13 or 53 or 54 (93484)=calcium
 4216 56 10 and 16 and 45 and 55 (556)
 4217 57 Prognosis/ (528576)
 4218 58 incidence/ or prevalence/ (551516)
 4219 59 (progn* or inciden* or prevale*).tw,kw. (1435919)
 4220 60 57 or 58 or 59 (1968044)
 4221 61 56 and 60 (3)
 4222 62 (predictive adj3 valu*).tw,kw. (117118)
 4223 63 60 or 62 (2052006)
 4224 64 10 and 55 and 63 (16)=P + calcium + prognose
 4225 65 sn.fs. (984478)
 4226 66 60 or 62 or 65 (2837327)
 4227 67 10 and 16 and 55 and 66 (15)=P + talen + calcium + voorspelling
 4228 68 Lactulose/ (2191)
 4229 69 L2B0WJF7ZY.rn. (181)
 4230 70 lactitol.tw,kw. (5)
 4231 71 68 or 69 or 70 (2315)
 4232 72 Polyethylene Glycols/ (55938)
 4233 73 macrogol?.tw,kw. (276)
 4234 74 macrogol?.ti. (61)
 4235 75 3WJQ0SDW1A.rn. (55938)
 4236 76 (clensia or colofort or klean?prep or molaxol* or movicolon* or moviprep* or pleinvu* or
 4237 ple?nvu*).tw,kw. (40)
 4238 77 Laxatives/ (1548)
 4239 78 72 or 73 or 74 or 75 or 76 (56120)
 4240 79 10 and 16 and 71 and 78 (51)=P + talen + lactilose + overige
 4241 80 exp Gastrointestinal Agents/tu [Therapeutic Use] (96272)
 4242 81 exp Gastrointestinal Agents/ae (32063)
 4243 82 10 and 80 and 81 (757)
 4244 83 82 and (78 or 71) (67)
 4245 84 10 and 16 and 27 (2357)
 4246 85 84 and (78 or 71) (41)
 4247 86 from 79 keep 1-51 (51)
 4248 87 from 83 keep 1-67 (67)
 4249 88 10 and 16 and 39 and (78 or 71) (184)= P + talen + observat + medicatie
 4250 89 88 (184)
 4251 90 limit 89 to yr="1990 -Current" (175)= P + talen + observat + medicatie na 1990

4252 91 comment/ (900614)
 4253 92 90 not 91 (171)= P + talen + observat + medicatie geen comments
 4254 93 Palliative Care/ (55823)
 4255 94 Terminal Care/ (28978)
 4256 95 Terminally Ill/ (6612)
 4257 96 Hospice Care/ (6702)
 4258 97 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj3 life) or (care adj3 dying) or
 4259 ((advanced or late or last or end or final) adj3 (stage* or phase*))) .ti,kw. (140722)
 4260 98 or/93-97 (183572)
 4261 99 92 and 98 (3)
 4262 100 81 and 90 (27)= P + talen + observat + medicatie adverse effects
 4263
 4264 EMBASE
 4265 1 "obstipation en hypercalcemie".ti. (0)
 4266 2 exp constipation/ (95194)
 4267 3 defecation/ (14212)
 4268 4 defecation disorder/ (2706)
 4269 5 defecation measurement/ (89)
 4270 6 feces incontinence/ (21528)
 4271 7 feces/ (62690)
 4272 8 hard feces/ (625)
 4273 9 diarrhea/ (242541)
 4274 10 (constipat* or (hard adj3 stool*) or (bowel adj3 symptom*) or (impact* adj3 stool*) or (impact*
 4275 adj3 feces) or (impact* adj3 faeces) or (fecal* adj3 incontin*) or (faecal* adj3 incontin*) or
 4276 (fecal* adj3 impact*) or (faecal* adj3 impact*) or (loose adj3 stool*) or diarrh* or feces or
 4277 faeces).ti,kw. (67108)
 4278 11 (defecat* or (bowel* adj3 function*) or (bowel* adj3 habit*) or (bowel* adj3 symptom*) or
 4279 (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 f#eces) or (evacuat* adj3 bowel*) or (bowel* adj3
 4280 symptom*) or (bowel adj3 movement*) or (intestin* adj3 motility) or (colon adj3 transit*) or
 4281 (void* adj3 bowel*) or (strain* adj3 bowel*)).ti,kw. (8211)
 4282 12 feces impaction/ (1774)
 4283 13 or/2-12 (407612)
 4284 14 hypercalcemia/ (28114)
 4285 15 (hypercalcemia* or (milk adj1 alkali adj2 syndrome?)).tw,kw. (18789)
 4286 16 calcium/ (290189)
 4287 17 calcium blood level/ (31902)
 4288 18 calcium phosphate/ (22215)
 4289 19 calcium intake/ (15442)
 4290 20 (calcium adj3 blood).tw,kw. (4157)
 4291 21 or/14-20 (347598)
 4292 22 13 and 21 (6378)
 4293 23 (dutch or english or german or french).la. (32736072)
 4294 24 "filter observationele studies emb sign".ti. (0)
 4295 25 Clinical study/ (157129)
 4296 26 Case control study/ (170558)
 4297 27 family study/ (26222)
 4298 28 Longitudinal study/ (153317)
 4299 29 Retrospective study/ (1055232)
 4300 30 Prospective study/ (675384)
 4301 31 Randomized controlled trials/ (200321)
 4302 32 30 not 31 (667864)
 4303 33 Cohort analysis/ (689122)

4304 34 (Cohort adj (study or studies)).tw,kw. (344501)
4305 35 (Case control adj (study or studies)).tw,kw. (145144)
4306 36 (follow up adj (study or studies)).tw,kw. (69479)
4307 37 (observational adj (study or studies)).tw,kw. (189085)
4308 38 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw,kw. (113615)
4309 39 (cross sectional adj (study or studies)).tw,kw. (249713)
4310 40 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 (3014189)
4311 41 "emb SR filter".ti. (0)
4312 42 meta analysis/ (212799)
4313 43 "systematic review"/ (291282)
4314 44 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw,kw. (261908)
4315 45 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw,kw. (275263)
4316 46 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (5984)
4317 47 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (404)
4318 48 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (30979)
4319 49 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (33958)
4320 50 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (4049)
4321 51 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1557774)
4322 52 review.pt. (2723208)
4323 53 51 and 52 (178746)
4324 54 or/42-50,53 (636349)
4325 55 22 and 23 and 54 (311)= calcium + talen + SR
4326 56 (metabolic adj3 analys*).tw,kw. (11417)
4327 57 (metabolic adj3 abnormalit*).tw,kw. (15261)
4328 58 prediction/ or exp "prediction and forecasting"/ (1407478)
4329 59 55 and 58 (31)= calcium + talen + SR + prediction
4330 60 40 and 55 (31)
4331 61 22 and 23 and 40 and 58 (49)
4332 62 61 (49)
4333 63 limit 62 to yr="1990 -Current" (48)
4334 64 56 or 57 (26517)
4335 65 13 and 21 and 23 and 64 (19)
4336 66 65 not 63 (19)
4337 67 conference abstract/ (1176786)
4338 68 66 not 67 (17)= prediction
4339 69 Palliative Care/ (76527)
4340 70 (palliat* or terminal* or endstage or hospice* or (end adj3 life) or (care adj3 dying) or
4341 ((advanced or late or last or end or final) adj3 (stage* or phase*))).ti,kw. (195114)
4342 71 hospice care/ or exp terminal care/ (72439)
4343 72 from 63 keep 1-48 (48)
4344 73 from 68 keep 1-17 (17)
4345 74 69 or 70 or 71 (275352)=palliatief
4346 75 21 and 23 and 74 (3232)
4347 76 13 and 75 (170)
4348 77 exp comparative study/ (1469262)
4349 78 76 and 77 (12)
4350 79 exp *constipation/ (14580)
4351 80 21 and 23 and 79 (144)= calcium + talen + focus obstipatie
4352 81 77 and 80 (8)
4353 82 80 and (54 or 40) (20)= calcium + talen + focus obstipatie + SR of observat

4354 83 lactulose/ae, cb, cm, cr, it, to, pv, tm [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Concentration, Drug Interaction, Drug Toxicity, Special Situation for Pharmacovigilance, Unexpected Outcome of Drug Treatment] (1146)

4355

4356

4357 84 lactulose/ (9536)

4358 85 lactitol/ae, cb, cm, cr, do, it, to, pv [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Concentration, Drug Dose, Drug Interaction, Drug Toxicity, Special Situation for Pharmacovigilance] (210)

4359

4360

4361 86 exp macrogol/ae, cb, cm, cr, it, to, pv, tm [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Concentration, Drug Interaction, Drug Toxicity, Special Situation for Pharmacovigilance, Unexpected Outcome of Drug Treatment] (2386)

4362

4363

4364 87 exp macrogol/ (56353)

4365 88 laxative/ae, cb, cm, cr, do, it, to, pv, tm [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Concentration, Drug Dose, Drug Interaction, Drug Toxicity, Special Situation for Pharmacovigilance, Unexpected Outcome of Drug Treatment] (2060)

4366

4367

4368 89 clensia.tw. (7)

4369 90 "clensia"/ (3)

4370 91 colofort.tw. (3)

4371 92 bicarbonate plus macrogol 3350 plus potassium chloride plus sodium chloride plus sodium sulfate/ (90)

4372

4373 93 klean-prep.tw,kw. (117)

4374 94 from 93 keep 1 (1)

4375 95 exp bicarbonate plus macrogol 3350 plus potassium chloride plus sodium chloride/ or exp macrogol/ or exp bicarbonate plus bisacodyl plus macrogol 3350 plus potassium chloride plus sodium chloride/ (56377)

4376

4377

4378 96 (molaxol* or movicolon* or moviprep* or pleinvu*).tw,kw. (286)

4379 97 "Adverse Reactions Titles ".ec. (1019760)

4380 98 ascorbic acid plus polyethylene glycol 3350 plus potassium chloride plus sodium ascorbate plus sodium chloride plus sodium sulfate/ (79)

4381

4382 99 ple?nvu*.tw,kw. (30)

4383 100 84 or 87 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 95 or 96 or 98 or 99 (65205)

4384 101 lactitol/ (799)

4385 102 100 or 101 (65563)

4386 103 97 and 102 (4289)

4387 104 13 and 103 (1666)

4388 105 54 and 104 (127)

4389 106 105 (127)

4390 107 limit 106 to yr="1990 -Current" (127)

4391 108 84 or 101 (9909)

4392 109 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 95 or 96 or 98 or 99 (58421)

4393 110 13 and 23 and 108 and 109 (859)= obstipatie + talen + (lactitol of lactulose) + overige macrogol varianten

4394

4395 111 cm.fs. (624606)

4396 112 110 and 111 (203)

4397 113 54 and 110 (85)= SR + obstipatie + talen + (lactitol of lactulose) + overige macrogol varianten

4398 114 74 and 13 and 23 and 108 and 109 (65)= palliatief + medicatiebijwerkingen

4399 115 74 and 13 and 23 and (108 or 109) and (77 or 40) (32)=palliatief + obstipatie + talen + medicaties + drug comparison + observationele studies of comparative

4400

4401 116 (74 and 13 and 23 and (108 or 109) and 111) not 115 (26)=palliatief + obstipatie + talen + medicaties + drug comparison +not observationele studies of comparative in vorige set

4402

4403 117 from 113 keep 1-85 (85)

4404 118 from 114 keep 1-65 (65)

4405 119 from 115 keep 1-32 (32)

4406	120	from 116 keep 1-26 (26)
4407	121	22 and 23 and 54 and 58 (31)
4408	122	exp risk factor/ (1109264)
4409	123	22 and 23 and 58 and 122 (32)=obstipatie + calcium + talen + risk
4410	124	*prediction/ or exp *"prediction and forecasting"/ (169755)
4411	125	123 and 124 (1)
4412	126	exp constipation/co, et, pc, si [Complication, Etiology, Prevention, Side Effect] (45598)

4413 **Bijlage 7 Evidence tabellen**

4414 Evidence tabellen behorende bij de uitgangsvragen die via de GRADE-methodiek zijn uitgewerkt. Onderzoeksvragen 1, 2, 4, en 6 leverden geen resultaten op
 4415 en zijn daarom niet opgenomen in deze bijlage.

4416
 4417 **Onderzoeksvraag 3: buikoverzichtsfoto of CT-scan**

4418 Wat is diagnostische waarde van een buikoverzichtsfoto of CT-scan ten opzichte van lichamelijk onderzoek of geen aanvullend onderzoek bij het vaststellen
 4419 van obstipatie?

4420 What is the diagnostic value of a x-ray of the abdomen or CT-scan compared to physical examination or no additional examination in the determination of
 4421 constipation?

4422

4423 Patients patients in the palliative phase that (appear to) have constipation

4424 Intervention x-ray of the abdomen or CT-scan

4425 Comparator physical examination

4426 Outcome accuracy, patient satisfaction, negative consequences of the diagnostic tool, costs

4427

4428 Evidence tables

4429

Clark 2016						
Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<u>Type of study:</u> Prospective cross-sectional study <u>Setting:</u> Palliative care centers <u>Country:</u> Australia <u>Source of funding:</u> Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> - Palliative patients with constipation and laxatives - Age over 18 years - An Australian-modified Karnofsky Performance Status of 40 or over - Not pregnant or wish to become pregnant - Be well enough to complete the study	1. Measurement of colon transit time: participants swallow a gelatin capsule containing 24 markers and then five days later have a plain abdominal radiograph. Retention of at least 20% of the markers is representative of prolonged colon transit times.	Patient Assessment of Constipation Symptom (PAC-SYM) tool.	<u>Length of follow-up:</u> n.a. <u>Loss-to-follow-up:</u> n.a.	36.7% had abnormal colon transit time. Overall poor levels of interobserver agreement on degree of fecal loading seen on plain radiographs. Lack of correlation between clinicians' assessment of the	

	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Short-term reversible constipation attributable to specific etiologies such as hypercalcemia or chemotherapy-induced bowel dysfunction - Known bowel obstruction or previous bowel surgery that resulted in a reduction of the length of the GI-tract <p><u>N total at baseline:</u> 30</p> <p><u>Baseline characteristics:</u> Mean age: 69.9 (SD 10.1) Male: 63.3% Diagnosis of malignancy: 93.3%</p>	<p>2. Fecal shadowing on the abdominal radiograph.</p>			<p>degree of fecal loading and patient-reported symptoms of constipation, with the highest correlation being 0.32 (p=0.12).</p> <p>Only one of the four reviewers' scores assigned on clinical review correlated with an objective measure of whether colon transit times were grossly prolonged.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

4430

Nagaviroj 2011						
Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p><u>Type of study:</u> Prospective cross-sectional study</p> <p><u>Setting:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with advanced cancer - 18 years of age - Could complete a plain abdominal radiograph 	<p>Abdominal radiograph</p>	<p>Constipation Assessment Scale (CAS)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> n.a.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n.a.:</p>	<p>There was no concordant correlation between the CAS score and each physician's radiographic</p>	

<p>Tertiary palliative care unit</p> <p><u>Country:</u> Canada</p> <p><u>Source of funding:</u> Not reported</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinically suspected to have intestinal obstruction or peritonitis - Cognitive impairment - Were unable to have a flat plate of the abdomen completed because of pain or significantly decreased mobility - Severe psychosocial distress <p><u>N total at baseline:</u> 50</p> <p><u>Baseline characteristics:</u> Mean age: 62 (SD 11) Male: 42%</p>				<p>constipation score. There also was no concordant correlation between the CAS score and the combined radiographic constipation scores of the three palliative medicine physicians (Kendall Tau coefficient = 0.04; P = 0.72).</p>	
--	--	--	--	--	---	--

4431
4432
4433

Risk of bias

Clark 2016				
Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> NA</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p>
<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u></p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without</u></p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> NA</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u></p>

<u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	NA	<u>knowledge of the results of the index test?</u> NA	<u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
---	----	--	---	--

4434

Nagaviroj 2011				
Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> NA <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> NA <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> NA	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> NA <u>Did all patients receive a reference standard?</u> NA <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

4435

4436

4437

4438

References

1. Clark K, Lam LT, Talley NJ, Quinn J, Blight A, Byfield N, Currow DC. Assessing the Presence and Severity of Constipation with Plain Radiographs in Constipated Palliative Care Patients. J Palliat Med. 2016 Jun;19(6):617-21.

- 4439 2. Nagaviraj K, Yong WC, Fassbender K, Zhu G, Oneschuk D. Comparison of the Constipation Assessment Scale and plain abdominal radiography in the
4440 assessment of constipation in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Aug;42(2):222-8.
4441

4442 **Onderzoeksvraag 5: preventie bij patiënten die behandeld worden met opioïden**

4443 Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling ter preventie van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase, die behandeld
4444 worden met opioïden?

4445 What are the (un)favourable effects of (non)pharmacological therapy to prevent constipation in patients in the palliative phase who are treated with opioids?

4446

4447 Patients patients in the palliative phase who are treated with opioids

4448 Intervention dietary fibers (psyllium seed or sterculiagom), fluid intake, mobilisation and or laxatives (movicolon, magnesium(hydr)oxide, lactulose or

4449 lactitol, magnesium sulfate, sodium phosphate, bisacodyl and sennosides, prucalopride, linaclotide, methylnaltrexone, naloxegol (moventig))

4450 Comparator no treatment, placebo or other of the interventions

4451 Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects

4452

4453 Evidence tables

4454

Candy 2015							
Included studies in the review	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
A. Agra 1998 B. Ramesh 1998	<u>Type of study:</u> RCT's <u>Search date:</u> September 9, 2014 <u>Number of included studies:</u> N= 2 <u>Country:</u> A. Spain B. India	<u>N total at baseline (n analysed):</u> A. 91 (75) B. 36 <u>Age, mean (SD):</u> A. Intervention: 69.8 (12.2), control: 66.1 (11.0) B. Range 51-70 <u>Gender, male:</u> A. 63.7% B. 30.6%	A. Lactulose starting 15 mL (10g) twice daily for 27 days B. Misrakasneham starting at 2.5 mL for 2 weeks	A. Senna starting 0.4 mL (12mg) twice daily for 27 days B. Senna starting at 24 mg for 2 weeks	<u>Length of follow-up:</u> A. 27 days B. 14 days <u>Loss-to-follow-up:</u> A. 16 B. 5	<u>Misrakasneham versus senna</u> Satisfactory bowel movements with no adverse effects OR 7.67; 95% CI 0.37 to 158.01 <u>Overall finding:</u> No difference in laxation response <u>Senna versus lactulose</u> <u>Mean number of defecation days:</u>	The review included five studies. Only two studies were relevant for this question.

	<u>Inclusion criteria:</u> - Palliative patients or patients with advanced or end-stage disease - Any type of laxative					MD -0.10; 95% CI - 0.60 to 0.40 <u>Defecation-free days:</u> MD 0.00; 95% CI - 0.48 to 0.48 <u>General state of health:</u> MD -0.10; 95% CI - 0.31 to 0.11 <u>Overall finding:</u> No difference in laxation response	
--	--	--	--	--	--	--	--

4455

4456

4457

Risk of bias van geselecteerde studies

Author, publication year	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of patient and personell (performance bias)	Follow-up and ITT or per protocol analysis (attrition bias)	Selective reporting	Other bias
Agra 1998	Unclear <i>"...Randomisation stratified by age and gender"</i>	Unclear <i>Not reported</i>	Low risk <i>Laxatives were supplied in closed opaque flasks to prevent prescribers from identifying them. Yet, as texture</i>	Low risk <i>18% loss to follow up. The authors stated that participants who dropped out were not particularly different from those who completed follow-up.</i>	Unclear <i>No registration prior publication</i>	Low risk <i>No other sources of bias were found.</i>

			<i>and taste could not be homogenized, patients were able to differentiate between one and the other drug.</i>			
Ramesh 1998	Low risk <i>Randomly allocated to the 2 study groups (25 each) by drawing lots (sampling with replacement)</i>	Unclear <i>Not reported</i>	High risk <i>The difference between the physical forms of the 2 drugs necessitated an open trial rather than a double-blind study.</i>	Unclear <i>Considerable number of drop outs. Unclear if used intention-to-treat analysis.</i>	Unclear <i>No registration prior publication</i>	Low risk <i>No other sources of bias were found.</i>

4458

4459

References

4460

1. Agra Y, Sacristán A, González M, Ferrari M, Portugués A, Calvo MJ. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. J Pain Symptom Manage. 1998 Jan;15(1):1-7.

4461

4462

2. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 13;2015(5):CD003448.

4463

4464

3. Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR, Balachandran P, Warriar PK. Managing morphine-induced constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna. J Pain Symptom Manage. 1998 Oct;16(4):240-4.

4465

4466

4467
4468
4469
4470
4471
4472
4473
4474
4475
4476
4477
4478

Onderzoeksvraag 7: medicamenteuze behandeling

Wat zijn de (on)gunstige effecten van behandeling met laxantia van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase?

What are the (un)favourable effects of treatment with laxatives to treat constipation in patients in the palliative phase?

- Patients patients in the palliative phase that have constipation
- Intervention laxatives (movicolon, magnesium(hydr)oxide, lactulose or lactitol, magnesium sulfate, sodium phosphate, bisacodyl and sennosides, prucalopride, linaclotide, (micro) enema, docusate sodium)
- Comparator no treatment, placebo, other of the interventions
- Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects

Evidence tables

Candy 2015							
Included studies in the review	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
A. Sykes 1991a B. Sykes 1991b C. Tarumi 2013	<u>Type of study:</u> RCT's <u>Search date:</u> September 9, 2014 <u>Number of included studies:</u> N= 3 <u>Country:</u> A. UK B. UK C. Canada	<u>N total at baseline (n analysed):</u> A. 51 B. 118 C. 64 <u>Age, mean (SD):</u> A. n.r. B. n.r. C. Intervention: 75.3, control: 71.9 <u>Gender, male:</u> A. n.r. B. n.r.	A. Senna with lactulose liquid twice daily for 1 week B. Magnesium hydroxide with liquid paraffin, mean dose 45 mL daily (week 1) and 49 mL daily (week 2) C. Docusate 100mg twice daily with sennosides (1-3 x 8.6mg tablets taken 1-3 times daily) for 10 days	A. Co-danthramer with poloxamer twice daily for 1 week B. Senna with lactulose, mean dose 38 mL daily (week 1) and 34 mL daily (week 2) C. Placebo twice daily with sennosides (1-3 x 8.6mg tablets taken 1-3 times daily) for 10 days	<u>Length of follow-up:</u> A. 7 days B. 7 days C. 10 days <u>Loss-to-follow-up:</u> A. 7 B. 74 C. 18	No differences in effectiveness were demonstrated in: - Lactulose compared with senna - Senna and lactulose compared with magnesium hydroxide met liquid paraffin - Misrakasneham compared with senna - Docusate and senna compared	

	<p><u>Source of funding:</u> Marie Curie Care fund</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> - Palliative patients or patients with advanced or end-stage disease - Any type of laxative - The reported outcomes included relief of constipation</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Studies including healthy volunteers, participants with constipation as a result of drug misuse and participants with constipation</p>	C. 64.0%			<p>with placebo with senna</p> <p>There was a significant difference in a subgroup of 17 participants receiving strong opioid analgesia that favoured senna with lactulose compared to co-danthramer with poloxamer.</p> <p>Few participants experienced adverse effects, e.g. nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain.</p> <p>Sykes 1991b showed a patient preference for senna with lactulose. Ramesh 1998 found no difference in patient preference between misrakasneham and senna.</p>	
--	---	----------	--	--	--	--

	arising from bowel obstruction						
--	--------------------------------------	--	--	--	--	--	--

4479
4480
4481

Risk of bias

Candy 2015		
Item	Yes, partial yes or no	Explanation
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Update of previous SR
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Unclear	Not reported
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	n.a.	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	n.a.	
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	n.a.	
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	No	

4482

4483

Referenties

4484

1. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care.

4485

Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 13;2015(5):CD003448.

4486

2. Sykes N. A clinical comparison of lactulose and senna with magnesium hydroxide and liquid paraffin emulsion in a palliative care population. Unpublished data, 1991a. Central. 2017(8).

4487

4488

3. Sykes, N. A clinical comparison of laxatives in a hospice. Palliat Med. 1991b;5(4):307–14.

4489

4. Tarumi Y, Wilson MP, Szafran O, Spooner GR. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. J Pain Symptom Manage. 2013 Jan;45(1):2-13.

4490

4491

4492 **Onderzoeksvraag 8: medicamenteuze behandeling bij patiënten die behandeld worden met opioïden**

4493 Wat is het verschil in bijwerkingen tussen lactulose, lactitol (importal) en macrogol bij patiënten met obstipatie (in de palliatieve fase)?

4494 What is the difference in side effects between lactulose, lactitol (importal) and macrogol in patients with constipation (in the palliative phase)?

4495

4496 Patients patients that have constipation

4497 Intervention lactulose

4498 Comparator lactitol, macrogol

4499 Outcome adverse effects

4500

4501 Evidence tables

4502 *Systematic review*

4503

Mueller-Lissner 2010							
Included studies in the review	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
A. Attar 1999 B. Zhang 2003 C. Hammer 1992 D. Heitland 1988	<u>Type of study:</u> RCT's <u>Search date:</u> October 2009 <u>Number of included studies:</u> N= 51 (4 relevant) <u>Country:</u> A. France, Scotland B. Unknown C. Germany	<u>N total at baseline (n analysed):</u> A. 115 B. 85 C. 61 D. 60 <u>Age:</u> A. 18+ years B. Elderly C. Mean 54 years D. Mean 60 years <u>Gender, male:</u>	A. Macrogol 3350 26 gr daily B. Macrogol 4000 10 gr daily C. Lactitol 20 gr daily for 3 days then 10 gr daily D. Lactitol 20 gr daily	A. Lactulose 20 gr daily B. Lactulose 15 mL daily C. Lactulose 30 mL daily for 3 days then 20 mL daily D. Lactulose 20 mL daily	<u>Length of follow-up:</u> A. 4 weeks B. 4 weeks C. 4 weeks D. 2 weeks	A. Two adverse effects with macrogols (diarrhea, abdominal pain) and one with lactulose (depression). B. 12% AE with macrogols vs 16% with lactulose (p>0.05). C. 31% AE with lactitol vs 62% with lactulose (p=0.02).	Details of studies not adequately described in SR.

	D. Germany	A. 51.1%					
	<u>Source of funding:</u>	B. 51.3%					
	Not reported	C. 41.2%					
		D. 59.0%					
	<u>Inclusion criteria:</u>	E. 45.5%					
	- Published	F. 54.5%					
	SR's and	G. 48.1%					
	RCT's in any	H. 43.3%					
	language and						
	containing						
	more than 20						
	individuals						
	<u>Exclusion criteria:</u>						
	Not applicable.						

D. No significant differences between groups in AE and other symptoms.

4504
4505
4506

RCT's

Freedman, 1997						
Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<u>Type of study:</u> RCT, cross-over <u>Setting:</u> Outpatient methadone program <u>Country:</u>	<u>Inclusion criteria:</u> - Enrolled in methadone maintenance program - Complained of constipation - Previously sought laxatives	Lactulose (30 mL)	Macrogol 3350 Placebo	<u>Length of follow-up:</u> 2 weeks per treatment (patients underwent all three treatment methods)	<u>Frequency of excess gas/week:</u> Lactulose: 3.6 (SD 0.4) Macrogol: 4.1 (SD 0.5) Placebo: 3.0 (SD 0.4)	

USA <u>Source of funding:</u> Not reported	<u>Exclusion criteria:</u> - Pregnant or lactating - Elevated TSH - History of colon surgery - Childhood constipation requiring more than one bowel purging procedure per month - Onset before methadone use - Heme positive stool of unknown etiology <u>N total at baseline:</u> 57 <u>Important prognostic factors:</u> Age: between 18-50 years				Difference not significant <u>Severe cramping/week:</u> Lactulose: 1.5 (SD 0.3) Macrogol: 2.1 (SD 0.4) Placebo: 2.1 (SD 0.4) Difference not significant	
--	---	--	--	--	--	--

4507

Bouhnik, 2004						
Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<u>Type of study:</u> RCT <u>Setting:</u> General practitioner <u>Country:</u> France	<u>Inclusion criteria:</u> - Patients with chronic idiopathic constipation - at least 6 months less than three stools per week and/or difficulty in defecation and/or straining on passage of stool	Macrogol 4000	Lactulose	<u>Length of follow-up:</u> 4 weeks	No significant differences in side effects <u>Borborygmi:</u> I: 39% C: 46% <u>Bloating:</u>	

Source of funding: Solvay Pharma	<u>Exclusion criteria:</u> - Taking concomitant medication which may modify bowel habit - Severe liver, renal or cardiac disease - Pregnant or lactating <u>N total at baseline:</u> I: 32 C: 33 <u>Important prognostic factors:</u> Age ± SD: I: 57 (19) C: 59 (18) Sex: I: 15.6% male C: 12.1% male				I: 43% C: 42% <u>Abdominal pain:</u> I: 26% C: 35% <u>Flatus in excess:</u> I: 65% C: 62%	
-------------------------------------	---	--	--	--	--	--

4508

Chassagne, 2007						
Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<u>Type of study:</u> RCT <u>Setting:</u> Ambulatory and institutionalized elderly care	<u>Inclusion criteria:</u> - At least 70 years - Chronic constipation (<3 stools/week for 3 months) <u>Exclusion criteria:</u>	Macrogol 4000	Lactulose	<u>Length of follow-up:</u> 6 months	Fifteen patients (11.8%; 19 events) in the lactulose group and 20 patients in the macrogol group (16.9%; 28 events) presented at least	

<p><u>Country:</u> France</p> <p><u>Source of funding:</u> IPSEN (manufacturer of macrogol)</p>	<p>- Known organic intestinal disease</p> <p>- History of abdominal or pelvic radiation or of intestinal surgery or severe hepatic or renal disease</p> <p>- Other comorbidities that could interfere with the study</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 119 C: 127</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Age ± SD: I: 82.7 (7.4) C: 81.8 (7.9)</p> <p>Sex: I: 23.7% male C: 24.4% male</p>				<p>one treatment-related adverse event (p=0,25). These principally concerned gastro-intestinal events, notably diarrhea and abdominal pain.</p>	
---	---	--	--	--	---	--

4509
4510
4511
4512

Risk of bias
Systematic review

Mueller-Lissner, 2010		
Item	Yes, partial yes or no	Explanation
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No	
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Partial yes	Rationale not clearly stated
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial yes	No reference lists or grey literature searched
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	No	"Selected by an information specialist"
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	Method of data extraction not mentioned
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	Not even listed how many studies were found in the search
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	No	Details about the individual studies are lacking
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	No	Not performed
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	N.A.	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	N.A.	
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No	
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No	
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	N.A.	
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	No	Not reported

4513
4514
4515

RCT's

Author, publication year	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of patient and personell (performance bias)	Blinding of outcome assessor (detection bias)	Follow-up and ITT or per protocol analysis (attrition bias)	Selective reporting	Other bias
--------------------------	---	---	--	---	---	---------------------	------------

Freedman, 1997	Unclear <i>Unclear who performed the randomization</i>	Low risk <i>All participants would undergo all three treatments</i>	Low risk <i>Double blinded</i>	Low risk <i>Double blinded</i>	Unclear <i>Not reported.</i>	Unclear <i>No protocol available.</i>	Medium risk <i>It seems no washout period was done.</i>
Bouhnik, 2004	Low risk <i>Through sealed envelope through operator</i>	Unclear <i>Participants were enrolled prior to obtaining group assignment.</i>	High risk <i>Blinding is not mentioned</i>	High risk <i>Blinding is not mentioned</i>	Low risk <i>Analyses followed an ITT principle.</i>	Unclear <i>No protocol available.</i>	Low risk <i>No other sources of bias were found.</i>
Chassagne, 2007	Low risk <i>Randomization list kept by sponsor.</i>	Unclear <i>Participants were enrolled prior to obtaining group assignment.</i>	Low risk <i>Study was blinded.</i>	Low risk <i>Outcome assessor was blinded.</i>	Low risk <i>Analyses followed an ITT principle.</i>	Unclear <i>No protocol available.</i>	Low risk <i>No other sources of bias were found.</i>

4516

4517

4518

4519

4520

4521

4522

4523

4524

4525

4526

4527

4528

4529

4530

4531

4532

4533

4534

References

1. Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, Alix E, Salmeron M, Guillemot F, Chaussade S, Ménard AM, Moreau J, Naudin G, Barthet M. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. 1999 Feb;44(2):226-30.
2. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, Michel C, Riottot M, Andrieux C, Guillemot F, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;19(8):889-899.
3. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and long-term efficacy of polyethylene glycol 4000 (Forlax®) compared to lactulose in elderly patients with chronic constipation. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2017;21(4):429–439.
4. Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R, Fleisher S. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;37(10):904–907
5. Hammer B, Ravelli GP. Chronic functional constipation lactitol maintenance dose, a multicentre comparative study with lactulose. *Ther Schweiz* 1992;8:328–335. [In German]
6. Heitland W, Mauersberger H. Study of the laxative effect of lactitol as opposed to lactulose in an open, randomized comparative study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1988;77:493–495. [In German]
7. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7(7):CD007570.
8. Mueller-Lissner SA, Wald A. Constipation in adults. *BMJ clinical evidence*. 2010;2010:0413.

4535 **Onderzoeksvraag 9: medicamenteuze behandeling**

4536 Wat zijn de (on)gunstige effecten van opioïdantagonisten op obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die opioïden gebruiken?

4537 What are the (un)favourable effects of opioidantagonists on constipation in patients in the palliative phase who are treated with opioids?

4538

4539 Patients patients in the palliative phase that have constipation and are treated with opioids

4540 Intervention methylnaltrexone, naloxegol, naloxone, naldemedine, alvimopan

4541 Comparator no treatment, placebo, other of the interventions

4542 Outcome symptom relief, patient satisfaction, adverse effects

4543

4544 Evidence tables

4545

Candy 2018							
Included studies in the review	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
A. Ahmedzai 2012 B. Bull 2015 C. Dupoirion 2017 D. Katakami 2017 E. Portenoy 2008 F. Slatkin 2009 G. Sykes 1996 H. Thomas 2008	<u>Type of study:</u> RCT's <u>Search date:</u> August 28, 2017 <u>Number of included studies:</u> N= 8 <u>Country:</u> A. International B. USA C. Unknown D. Korea / Japan	<u>N total at baseline (n analysed):</u> A. 184 B. 230 C. 243 D. 227 E. 33 F. 154 G. 27 H. 134 <u>Age, mean (SD):</u> A. Intervention: 61, Control: 64 B. Intervention: 65.3 (12.9),	A. Oxycodone/naloxone prolonged release up to 120 mg/day B. Subcutaneous methylnaltrexone 8mg or 12mg every other day C. Oxycodone/naloxone prolonged release up to 160 mg/80mg D. Group 1: naldemedine 0.1mg/day; Group 2: naldemedine 0.2mg/day; Group 3: naldemedine 0.4mg/day E. Group 1: subcutaneous methylnaltrexone 5mg 3 times per week; Group 2: subcutaneous	A. Oxycodone prolonged release up to 120 mg/day B. Placebo C. Oxycodone prolonged release D. Placebo E. Subcutaneous methylnaltrexone 1mg 3 times per week F. Placebo G. Placebo H. Placebo	<u>Length of follow-up:</u> A. 4 weeks B. 2 weeks C. 5 weeks D. 2 weeks E. 30 days F. 6 days G. 2 days H. 2 weeks <u>Loss-to-follow-up:</u> A. 51 B. 47 C. 33 D. 2 E. 11 F. 2 G. 15	<u>Naldemedine vs. placebo:</u> Laxation response: RR 1.93 (95%CI 1.36-2.74) Adverse events: RR 1.36 (95%CI 1.04-1.79) <u>Lower dose naldemedine 0.1mg/day vs higher dose (0.2-0.4mg/day):</u> Laxation response: RR 0.73 (95%CI 0.55-0.95) and RR	

	<p>E. USA F. USA G. UK H. USA / Canada</p> <p><u>Source of funding:</u> Marie Curie Care fund</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> - Patients with cancer or at a palliative stage - On a stable opioid regimen - Opioid-induced bowel dysfunction not responding to laxatives</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Studies including healthy volunteers, participants with constipation as a result of drug</p>	<p>control: 65.7 (13.0) C. Intervention: 57.9 (11.0), control: 57.5 (12.3) D. Range in mean: 63.4 – 65.8 E. 61 (19.0) F. 65.3 (14.96) G. 64 H. Intervention: median 70; Control: median 72</p> <p><u>Gender, male:</u> A. 51.1% B. 51.3% C. 41.2% D. 59.0% E. 45.5% F. 54.5% G. 48.1% H. 43.3%</p>	<p>methylnaltrexone 12.5mg 3 times per week; Group 3: subcutaneous methylnaltrexone 20mg 3 times per week F. Group 1: single subcutaneous methylnaltrexone 0.15mg/kg; Group 2: single subcutaneous methylnaltrexone 0.3mg/kg G. Naloxone oral every 4 hours, different dosages H. Subcutaneous methylnaltrexone 0.15mg/kg</p>		<p>H. 28</p>	<p>0.69 (95%CI 0.53-0.89)</p> <p><u>Methylnaltrexone vs placebo:</u> Laxation response: RR 9.98 (95%CI 4.96-20.09) Adverse events: RR 1.17 (95%CI 0.94-1.45)</p> <p><u>Low-dose methylnaltrexone vs high-dose methylnaltrexone:</u> Laxation response (at 5 days): RR 0.21 (95%CI 0.03-1.31) Adverse events: RR 1.00 (95%CI 1.00-1.00)</p> <p><u>Naloxone vs. placebo:</u> Laxation response not reported.</p> <p><u>OXN PR vs OXY PR:</u> OXN PR better scores on PAC-SYM (MD -5.10,</p>	
--	--	--	---	--	--------------	---	--

	misuse and participants with constipation arising from bowel obstruction					95%CI -8.08;--2.12). OXN PR better on Bowel Function Index (14.0, SD 8.1, p<0.05)	
--	--	--	--	--	--	--	--

4546
4547
4548

Risk of bias

Candy 2018		
Item	Yes, partial yes or no	Explanation
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Update of previous SR
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	No	

4549

4550

References

4551

1. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012 Jan;26(1):50-60.

4552

4553

2. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* 2015 Jul;18(7):593-600.

4554

4555

3. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6(6):CD006332.

4556

4557

4. Dupoirion D, Stachowiak A, Loewenstein O, Ellery A, Kremers W, Bosse B, Hopp M. A phase III randomized controlled study on the efficacy and improved bowel function of prolonged-release (PR) oxycodone-naloxone (up to 160/80 mg daily) vs oxycodone PR. *Eur J Pain.* 2017 Oct;21(9):1528-1537.

4558

4559

5. Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, Suzuki Y, Narabayashi M, Boku N. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;35(17):1921-1928.

4560

4561

6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009 Jan-Feb;7(1):39-46.

4562

4563

7. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 1996 Apr;10(2):135-44.

4564

4565

8. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2332-43.

4566

4567

4568

4569 **Bijlage 8 Kennislacunes**

4570

4571 Van een kennislacune wordt gesproken als na kennissynthese geconstateerd wordt dat een gebrek
4572 aan kennis het maken van de afweging van gewenste en ongewenste effecten belemmert. De
4573 volgende vormen van kennislacunes kunnen worden onderscheiden [IQ healthcare, 2013]:

4574 Er is geen gepubliceerd onderzoek gevonden dat aansluit op de geformuleerde uitgangsvraag (mits er
4575 optimaal gezocht is);

4576 Het gevonden onderzoek (één of meerdere studies) was van onvoldoende kwaliteit, vanwege

4577 1 Lage bewijskracht van het gebruikte onderzoekdesign (bijvoorbeeld observationeel of niet-
4578 vergelijkend onderzoek bij therapeutische interventies);

4579 2 De schatting van de effectmaat of -maten is niet precies (breed betrouwbaarheidsinterval),
4580 bijvoorbeeld doordat het onderzoek te klein in omvang was;

4581 3 De onderzoeksresultaten zijn inconsistent, waardoor geen goede conclusie kan worden
4582 getrokken over het effect en de effectgrootte;

4583 4 Het bewijs is indirect, door het gebruik van een andere patiëntenpopulatie dan waar de richtlijn
4584 op van toepassing is, andere uitkomst of andere determinanten of door uitsluitend indirecte
4585 vergelijkingen;

4586 5 Er is een grote kans op rapportage- of publicatiebias (bijvoorbeeld door een sterke mate van
4587 belangenverstrengeling).

4588

4589 De geformuleerde kennislacunes zullen door stichting PALZON worden beoordeeld op basis van
4590 onder andere:

4591 – al lopend onderzoek op het gebied

4592 – hoe goed de lacune te onderzoeken is

4593 Deze informatie is op te vragen bij IKNL (richtlijnen@iknl.nl).

4594

4595 **Kennislacunes in de richtlijn obstipatie in de palliatieve fase**

4596 De richtlijnwerkgroep heeft tijdens het proces van richtlijnontwikkeling kennislacunes verzameld voor
4597 de richtlijn obstipatie in de palliatieve fase.

4598 – ...

4599 – ...

4600 – ...

4601

4602 **Referenties**

4603 • IQ healthcare. Tool kennislacunes in richtlijnen. Beschikbaar op:

4604 <https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/ontwikkelen/kennislacunes-in-richtlijnen>. [Bezocht 20

4605 April 2021].

4606 **Bijlage 9 Communicatie- en implementatieplan (concept)**

4607
4608 Het communicatie- en implementatieplan bij deze richtlijn is een belangrijk hulpmiddel om effectief de
4609 aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines.

4610 Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met communicatie: een brede
4611 bekendmaking en verspreiding van de richtlijn. Bij verdere implementatie gaat het om gerichte
4612 interventies per beroepsgroep. Dit om te bevorderen dat zorgverleners de nieuwe kennis en kunde
4613 opnemen in hun routines van de palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging daarvan. Als onderdeel van
4614 elke richtlijn stelt IKNL samen met de richtlijnwerkgroep een implementatieplan op. Activiteiten en
4615 interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats.
4616 Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme. Informatie
4617 hierover is te vinden op www.palliaweb.nl/onderwijs-en-opleiden-palliatieve-zorg. IKNL werkt als
4618 lidorganisatie van PZNL (de coöperatie Palliatieve Zorg Nederland) samen met andere partijen om
4619 opleidingen en trainingsmaterialen te ontwikkelen die aansluiten bij en toepasbaar zijn in de praktijk.

4620 **Doelgroepen**

4621
4622 De belangrijkste communicatiedoelgroepen zijn:

4623 1 ..

4624 ..

4625 ..

4626 **Doel en communicatiedoelen**

4627

4628 *Hoofddoel*

4629

4630

4631 *Communicatiedoelen*

4632 Kennis

4633

4634 Houding

4635

4636 Gedrag

4637

4638 **Strategie**

4639

4640 **Kernboodschappen**

4641

4642 Kernboodschap zorgverleners

4643

4644 Kernboodschap patiënten en naasten

4645

4646 Wijzigingen t.o.v. vorige richtlijn

4647

4648 **Middelen**

4649 Onderstaand schema kan uiteraard door voortschrijdend inzicht aangevuld of aangepast worden

Wat	Medium	Doelgroep	Doel	Wanneer	Wie
Publicatie richtlijn	Pallialine, PalliArts,		Faciliteren	Bij	IKNL
	...			publicatie	
Nieuwsbericht met kernboodschap	IKNL.nl en Palliaweb		Informeren	Bij	IKNL
				publicatie	

Samenvatting	Samenvattingskaartje	Faciliteren	Bij publicatie	IKNL i.s.m. voorzitter en werkgroep IKNL, PZNL
Patiënteninformatie	Patiëntenplatform PZNL i.s.m. Thuisarts Patiëntenfolder	Patiënten en naasten	Informereren	

...

...

Overige middelen, denk aan:

- Interview(s)
- Themapagina
Palliaweb
- Podcast
- Presentatie(s) op congres(sen)
- Webinar
- Publicatie in vaktijdschrift
- Wetenschappelijk artikel
- Informatiekaart patiënten en naasten (ism Pharos)

Informereren, formeren, faciliteren, gidsen

4650

Knelpunten, risico's en kansen

4651

4652

4653

Antwoord op knelpunten in de praktijk

4654

De herziene richtlijn is een antwoord op de knelpunten die zorgverleners ervaren in de praktijk en hebben aangegeven in de knelpuntenenquête.

4655

4656

4657

Hierdoor is de richtlijn vernieuwd op een aantal punten ten opzichte van de oude richtlijn:

4658

- ..

4659

- ..

4660

Status

4661

Dit communicatie- en implementatieplan is bijgewerkt tot [datum]. Dit communicatie- en

4662

implementatieplan zal tot de publicatie en daarna nog worden aangevuld en kunnen wijzigen.

4663 **Bijlage 10 Afkortingen en begrippen**

4664

4665 **Afkortingen**

4666 Afkorting betekenis

4667 Afkorting betekenis

4668 Afkorting betekenis

4669

4670 **Begrippen**

4671 *Begrip*

4672 Uitleg

4673 *Bron:*

4674

4675 *Begrip*

4676 Uitleg

4677 *Bron:*

4678 **Bijlage 11 Nederlandse vertaling van de Bowel function index (BFI)**

4679

4680 1. Hoe veel moeite heeft u gedurende de afgelopen zeven dagen gehad om de score: ...
4681 ontlasting naar buiten te krijgen?

4682 Geef dit aan op een schaal van 0 tot 100, waarbij 0 = geen enkele moeite en
4683 100 = ernstige moeilijkheden.

4684 2. Had u het gevoel dat niet alle ontlasting er uit was nadat u naar het toilet score: ...
4685 geweest was in de afgelopen zeven dagen?

4686 Geef dit aan op een schaal van 0 tot 100, waarbij 0 = helemaal niet en 100 =
4687 heel sterk.

4688 3. Hoe sterk was het gevoel van obstipatie/verstopping in de afgelopen zeven score: ...
4689 dagen?

4690 Geef dit aan op een schaal van 0 tot 100, waarbij 0 = helemaal niet en 100 =
4691 heel sterk.

4692

4693 Eindscore is het gemiddelde van deze drie vragen; het totaal gedeeld door 3. Eindscore: ...

4694

4695 Bron: Neeffes CWN, van der Vorst MJDL, Boddaert MSA, Zuurmond WWA, van der Vlier HJ, Beeker
4696 A, van den Berg HP, van Groeningen CJ, Vrijaldenhoven S, Verheul HMW. Clinical evaluation of the
4697 efficacy of methylnaltrexone in resolving constipation induced by different opioid subtypes combined
4698 with laboratory analysis of immunomodulatory and antiangiogenic effects of methylnaltrexone. BMC
4699 Pall Care 2014;13(42)

4700

4701 **Bijlage 12 Vezels in relatie tot voorkomen van obstipatie**

4702
4703
4704
4705
4706
4707
4708
4709
4710
4711
4712
4713
4714
4715
4716
4717
4718
4719
4720
4721
4722
4723
4724
4725
4726
4727
4728
4729
4730

Voedingsvezels zijn de onverteerbare bestanddelen van plantaardige voedingsmiddelen. De belangrijkste leveranciers van voedingsvezels zijn volkoren- en roggebrood en andere volkoren graanproducten, groenten, fruit, aardappelen, zilvervliesrijst, noten en peulvruchten, zoals bruine en witte bonen, kapucijners en linzen.

Oplosbare en niet-oplosbare voedingsvezels.

Voedingsvezels zijn onder te verdelen in oplosbare en niet-oplosbare voedingsvezels. Elke soort heeft een verschillende werking:

- **Oplosbare voedingsvezels** zitten vooral in groenten, fruit en peulvruchten. Zij hebben een gunstig effect op de stoelgang. In de dikke darm bewerken de daar aanwezige bacteriën deze voedingsvezels. Hierbij komen stoffen vrij die de darmbeweging stimuleren. Ook zorgen deze voedingsvezels ervoor dat de ontlasting soepel en volumineus blijft.
- **Niet-oplosbare voedingsvezels** bevinden zich voornamelijk in volkoren graanproducten. De niet oplosbare vezels geven een mechanische prikkeling van de darm-mucosa en hebben een stimulerend effect op water- en slijmsecretie. Voorwaarde is wel dat deze vezels voldoende groot en grof zijn. Bv. grove tarwe zemelen.
- **Niet oplosbare gelvormende vezels**, zijn waterbindend door het gehele colon, hebben het beste effect op opheffen of verminderen van obstipatie (= psyllium).
- Vezels toevoegen aan het ontbijt is belangrijk om de darm in de ochtend te activeren.
- Vanwege de verschillen in werking van diverse vezels is het aan te raden om variatie te brengen in de keuze van vezelrijke producten.
- Met een vezelrijk dieet wordt bedoeld te steven naar 35 gram voedingsvezel/dag met daarbij aandacht voor voldoende vochtinname rond de 1500 ml/dag.

*Aandachtspunt bij het voorkomen van obstipatie met ophogen van vezel en vochtinname: Het effect van toedienen vezels en vocht is pas na ruime tijd (72 uur) merkbaar.

Voedingsmiddelen met niet/slecht oplosbare voedingsvezel:

		Voedingsvezel Totaal (g)
Appel zonder schil	1 stuk (= 120 g)	3,0
Bessen (gemiddeld)	1 schaalpje (= 100 g)	7,0
Citrusfruit (gemiddeld)	1 stuk	2,0
Gedroogde zuidvruchten	125 g	8,0
Vijgen, gedroogd	3 stuks (= 60 g)	11,0
Vruchtensap met vruchtvlies	100 ml	0,0
	1 eetlepel (= 20 g)	1,2
Gekookte groente	1 opscheplepel (= 50 g)	1,0
Peulvruchten	1 opscheplepel (= 50 g)	6,0

4731

4732
4733

Voedingsmiddelen oplosbare voedingsvezel:

		Voedingsvezel Totaal (g)
Volkorenbrood	1 snee (= 35 g)	2,0

Donker roggebrood	1 snee (= 45 g)	4,0
Muesli	1 eetlepel (= 10 g)	1,0
Havermout	1 eetlepel (= 5 g)	0,5
Lijnzaad	1 eetlepel (= 5 g)	2,0
Tarwezemelen	1 eetlepel (= 5 g)	2,2
Gezouten gemengde noten	1 eetlepen (= 20 g)	1,0

4734