

# Obstipatie

**Vastgesteld op:** 11-04-2022

**Methode:** evidence based

**Regi houder:** NVMDL

**Gegenereerd op:** 24-06-2024

**Bron:** <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/obstipatie>

# Inhoudsopgave

OBSTIPATIE	8
Prevalentie	8
Oorzaken	8
Primaire oorzaken:	8
Secundaire oorzaken:	8
Signalering en meetinstrumenten	8
Diagnostiek	8
Anamnese	8
Lichamelijk onderzoek	9
Laboratoriumonderzoek	9
Beeldvormend onderzoek	9
Voorlichting	9
Preventie	9
Beleid bij symptomatische obstipatie	10
Behandeling van de oorzaak	10
Niet-medicamenteuze behandeling bij symptomatische obstipatie	10
Behandeling van symptomatische obstipatie met laxantia	10
Behandeling van symptomatische obstipatie met opioïdantagonisten bij patiënten die opioïden gebruiken	11
Behandeling van fecale impactie	11
Behandeling van obstipatie in de stervensfase	11
Links voor meer informatie	11
INLEIDING	12
Aanleiding	12
Doel	12
Doelpopulatie	12
Doelgroep	12
Werkwijze	12
DEFENITIE EN OORZAKEN	14
Prevalentie	15
Fysiologie en functie van het maagdarmsstelsel	16
Oorzaken en bijdragende factoren in de palliatieve fase	16
Primaire oorzaken	16
Secundaire oorzaken	16
SIGNALERING EN MEETINSTRUMENTEN	18
Aanbevelingen	18
Uitgangsvraag	18
Aanbevelingen	18
Literatuurbespreking	18
Overwegingen	18
Conclusie	20
DIAGNOSTIEK	22
ANAMNESE	23
Aanbevelingen	23
Uitgangsvraag	23
Aanbevelingen	23
Literatuurbespreking	23

Overwegingen	23
<b>LICHAMELIJK ONDERZOEK</b>	<b>25</b>
Aanbevelingen	25
Uitgangsvraag	25
Aanbevelingen	25
Literatuurbespreking	25
Onderzoeksvraag	25
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	25
In- en exclusiecriteria	25
Resultaten	26
Conclusies	26
Overwegingen	26
<b>LABORATORIUMONDERZOEK</b>	<b>28</b>
Aanbevelingen	28
Uitgangsvraag	28
Aanbevelingen	28
Literatuurbespreking	28
Onderzoeksvraag	28
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	28
In- en exclusiecriteria	28
Resultaten	29
Conclusies	29
Overwegingen	29
<b>BEELDVORMEND ONDERZOEK</b>	<b>31</b>
Aanbevelingen	31
Uitgangsvraag	31
Aanbevelingen	31
Literatuurbespreking	31
Inleiding	31
Literatuuronderzoek	31
Onderzoeksvraag	31
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	31
In- en exclusiecriteria	31
Resultaten	32
Beschrijving van de studies	32
Risk of bias	32
Beschrijving van de resultaten	32
GRADE evidence profiel	33
Conclusies	33
Overwegingen	33
<b>VOORLICHTING</b>	<b>35</b>
Aanbevelingen	35
Uitgangsvraag	35
Aanbevelingen	35
Literatuurbespreking	35
Overwegingen	35
Algemeen	36
Niet-medicamenteuze adviezen	36
Preventief gebruik van laxantia bij opioïden	36
Gebruik van laxantia bij symptomatische obstipatie	37
<b>ORGANISATIE VAN ZORG</b>	<b>38</b>

Aanbevelingen	38
Uitgangsvraag	38
Aanbevelingen	38
Literatuurbespreking	38
Overwegingen	38
<b>PREVENTIE</b>	<b>40</b>
<b>NIET-OPIOÏDGEÏNDUCEERDE OBSTIPATIE</b>	<b>41</b>
Aanbevelingen	41
Uitgangsvraag	41
Aanbevelingen	41
Literatuurbespreking	41
Onderzoeksvraag	41
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	41
In- en exclusiecriteria	41
Resultaten	42
Conclusies	42
Overwegingen	42
<b>OPIOÏDGEÏNDUCEERDE OBSTIPATIE</b>	<b>43</b>
Aanbevelingen	43
Uitgangsvraag	43
Aanbevelingen	43
Literatuurbespreking	43
Onderzoeksvraag	43
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	43
In- en exclusiecriteria:	44
Resultaten	44
Beschrijving van de studies	44
Risk of bias	44
Lactulose versus senna	45
Msrakasneham versus senna	45
GRADE evidence profiel	45
Conclusies	45
Lactulose versus senna	46
Msrakasneham versus senna	46
Overwegingen	46
<b>BELEID BIJ SYMPTOMATISCHE OBSTIPATIE</b>	<b>49</b>
Inleiding	49
<b>BEHANDELING VAN DE OORZAAK</b>	<b>50</b>
Aanbevelingen	50
Uitgangsvraag	50
Aanbevelingen	50
Literatuurbespreking	50
Overwegingen	50
<b>NIET-MEDICAMENTEUS</b>	<b>52</b>
Aanbevelingen	52
Uitgangsvraag	52
Aanbevelingen	52
Literatuurbespreking	52
Onderzoeksvraag	52
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	52

In- en exclusiecriteria	52
Resultaten	53
Conclusies	53
Overwegingen	53
<b>BEHANDELING MET LAXANTIA</b>	<b>55</b>
Aanbevelingen	55
Uitgangsvraag	55
Aanbevelingen	55
Literatuurbespreking	55
Onderzoeksvraag 1	55
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	56
Beschrijving van de studies	56
Beschrijving van de resultaten	57
Co-danthrameer versus lactulose met senna	57
Magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine versus lactulose met senna	58
Docusaat met senna versus placebo met senna	58
Onderzoeksvraag 2	59
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	59
Beschrijving van de studies	59
Systematische review	60
Risk of bias	60
Beschrijving van de resultaten	60
Lactulose versus macrogol	60
Lactitol versus lactulose	61
Conclusies	61
Onderzoeksvraag 1	61
Co-danthrameer met poloxameer versus lactulose met senna	61
Magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine versus lactulose met senna	61
Docusaat met senna versus placebo met senna	62
Onderzoeksvraag 2	62
Overwegingen	62
Osmotische laxantia	63
Contactlaxantia	64
Volumevergroterende laxantia	64
Reservemiddelen	64
Conclusie	65
<b>BEHANDELING MET OPIOÏDANTAGONISTEN</b>	<b>67</b>
Aanbevelingen	67
Uitgangsvraag	67
Aanbeveling	67
Literatuurbespreking	67
Onderzoeksvraag	67
Zoeken naar wetenschappelijk bewijs	67
In- en exclusiecriteria	67
Resultaten	68
Beschrijving van de studies	68
Beschrijving van de resultaten	68
Naldemedine versus placebo	68
Effectiviteit	68
Patiënttevredenheid	68
Bijwerkingen	68
GRADE evidence profiel	69
Naloxon versus placebo	69
Effectiviteit	69
Patiënttevredenheid	69
Bijwerkingen	69
GRADE evidence profiel	69

Oxycodon/naloxon tabletten met langdurige afgifte versus oxycodon tabletten met langdurige afgifte	69
Effectiviteit	70
Patiënttevredenheid	70
Bijwerkingen	70
GRADE evidence profiel	70
Methylnaltrexon (verschillende dosering) versus placebo	70
Effectiviteit	70
Patiënttevredenheid	71
Bijwerkingen	71
GRADE evidence profiel	71
Conclusies	71
Naldemedine versus placebo	71
Naloxon versus placebo	71
Oxycodon/naloxon tabletten met langdurige afgifte versus oxycodon tabletten met langdurige afgifte	72
Methylnaltrexon versus placebo	72
Overwegingen	72
<b>BEHANDELING FECALE IMPACTIE</b>	<b>75</b>
Aanbevelingen	75
Uitgangsvraag	75
Aanbeveling	75
Literatuurbespreking	75
Inleiding	75
Literatuuronderzoek	75
Overwegingen	75
<b>BEHANDELING IN DE STERVENSFASE</b>	<b>77</b>
Aanbevelingen	77
Uitgangsvraag	77
Aanbevelingen	77
Literatuurbespreking	77
Inleiding	77
Literatuuronderzoek	77
Overwegingen	77
<b>REFERENTIES</b>	<b>79</b>
<b>BIJLAGEN</b>	<b>89</b>
Geldigheid	89
Juridische betekenis van richtlijnen	89
Algemene gegevens	89
Initiatief	89
Regiehoudende vereniging	89
Overige betrokken verenigingen	89
Autoriserende verenigingen	90
Financiering	90
Procesbegeleiding en verantwoording	90
Samenstelling werkgroep	90
Werkgroepleden	91
Klankbordleden	91
Ondersteuning	91
Belangenverklaring	91
Methode	91
Zoekverantwoording	91
Evidence tabellen	92
Kennislacunes	92
Communicatie- en implementatieplan	92



## Obstipatie

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Samenvatting

Obstipatie is een infrequente, moeizame passage van meestal harde ontlasting, veranderd ten opzichte van het voor die patiënt normale defecatiepatroon en gepaard gaande met klachten van de patiënt.

### Prevalentie

Chronische idiopathische obstipatie komt in de algemene bevolking bij 14% van de mensen voor. Obstipatie komt vaker voor bij vrouwen, ouderen en mensen met een lage sociaaleconomische status. Bij patiënten in de palliatieve fase wordt obstipatie nog vaker gezien, tot wel 71%. Bij patiënten met kanker neemt de symptomlast van obstipatie toe in de maanden voor het overlijden.

### Oorzaken

Obstipatie in de palliatieve fase is vaak multifactorieel bepaald.

#### Primaire oorzaken:

- verminderde inname van vezels of vocht;
- inactiviteit, zwakte en/of bedlegerigheid;
- het niet kunnen defeceren op een toilet of posttoel;
- gebrek aan privacy.

#### Secundaire oorzaken:

- preëxistent prikkelbaar darmsyndroom, chronische functionele obstipatie;
- maligniteit of paraneoplastische aandoening;
- neurologische aandoeningen: Parkinson, multiple sclerose, ALS, dementie en dwarslaesie;
- hartfalen;
- structurele afwijkingen: fibrose na radiotherapie, verklevingen na laparotomie;
- systeemziekten: sclerodermie, amyloïdose;
- metabole stoornissen: hypothyreoidie, hypokaliemie, hypercalcaemie;
- medicatie die obstipatie veroorzaakt, als opioïden en anticholinerge middelen;
- overig: rectale pijn door bijvoorbeeld een anusfissuur, hemorroïden of perianaal abces, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas

### Signalering en meetinstrumenten

- Inventariseer bij alle patiënten in de palliatieve fase regelmatig of er sprake is van obstipatie door middel van een anamnese en verricht zo nodig lichamelijk onderzoek.
- Overweeg het gebruik van een meetinstrument om obstipatie tijdig te signaleren en het effect van behandeling te evalueren. Maak hierbij bij voorkeur gebruik van de Bristol Stoelgang Schaal (BSS) danwel de Bowel Function Index (BFI) bij gebruik van opioïden. De werkgroep raadt aan minstens twee keer per week een evaluatie te verrichten. Dit kan door de patiënt, naaste of zorgverlener gedaan worden. Bespreek met de patiënt welke actie hij kan ondernemen bij welke uitkomsten. Adviseer hierbij zo nodig gebruik van de P.O.E.P. app. ([www.knmp.nl/poep-app](http://www.knmp.nl/poep-app)).
- Overweeg het gebruik van een meetinstrument om obstipatie tijdig te signaleren en het effect van behandeling te evalueren.

### Diagnostiek

#### Anamnese



Bij patiënten in de palliatieve fase:

- Vraag twee maal per week naar het ontlastingspatroon;
- Neem bij verdenking op obstipatie een anamnese af.  
Vraag naar:
  - voorgeschiedenis van obstipatie, buikklachten, buikoperaties;
  - klachten duidend op obstipatie;
  - mate van symptoomlast/ernst van de klachten;
  - uitlokkende factoren van obstipatie;
  - verbeterende factoren van obstipatie;
  - gebruik van medicatie;
  - beleid tot nu toe en het effect daarvan;
  - psychosociale en existentiële factoren.

## Lichamelijk onderzoek

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

- Mobiliteit en mogelijkheid om een ontspannen houding op het toilet te kunnen aannemen;
- Inspectie, auscultatie, percussie en palpatie van de buik;
- Inspectie van de anus en de perianale regio en verricht op indicatie (pathologie of fecale impactie) een rectaal toucher;
- Zo nodig neurologisch onderzoek gericht op cauda syndroom en een cva en aandacht voor de mentale status.

## Laboratoriumonderzoek

Verricht alleen laboratoriumonderzoek bij aanwijzingen voor een behandelbare oorzaak (met name hypercalciëmie en hypothyreoïdie).

## Beeldvormend onderzoek

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

## Voorlichting

- Geef informatie aan patiënten en naasten over obstipatie in de palliatieve fase: kenmerken, ziektelast en preventie en behandeling;
- Sluit je uitleg aan op het taalniveau van de patiënt;
- Houd er rekening mee dat spreken over ontlasting in sommige niet-westerse culturen een taboe kan zijn.
- Verwijs patiënten en naasten naar informatiemateriaal.

## Preventie

Bij patiënten die niet behandeld worden met opioïden:

- Adviseer de patiënt een vezelrijk dieet of langzame toename van de vezelintake (tot 35 gr/dag) indien haalbaar en mits deze voldoende (minimaal 1,5 liter/dag) kan drinken;
- Motiveer de patiënt om, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen;
- Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (bij voorkeur minimaal 1,5 liter/dag);
- Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie: privacy, frisse lucht, aangepast toilet/postoel, goede én ontspannen houding.

Bij patiënten die behandeld worden met opioïden:

- Geef uitleg over het ontstaan van obstipatie na de start van therapie met opioïden en de kans hierop;
- Inventariseer andere risicofactoren voor het ontstaan van obstipatie en corrigeer deze, indien mogelijk;
- Start bij aanvang van de therapie met opioïden direct met een osmotisch laxans om obstipatie te voorkomen; middelen van eerste keus zijn macrogol of magnesiumhydroxide of lactulose;
- Zie daarnaast de eerder adviezen bij preventie van obstipatie bij patiënten die niet worden behandeld met opioïden.

## Beleid bij symptomatische obstipatie

### Behandeling van de oorzaak

- Behandel, indien mogelijk, zinvol en gewenst, de oorzaak van de obstipatie:
  - Hef een eventuele obstructie op (zie Richtlijn ileus);
  - Overweeg systemische therapie bij peritonitis carcinomatosa;
  - Behandel bijkomende aandoeningen in het anorectale gebied
- Pas medicatie aan:
  - Bij opioïden: overweeg staken van het opioïd of opioïdrotatie (met name naar fentanyl);
  - Overweeg het staken van andere medicijnen die kunnen leiden tot obstipatie, zoals:
    - middelen met anticholinerge (bij)werkingen zoals anticholinerge antihistaminica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, parkinsonmedicatie en oxybutynine;
    - andere middelen die obstipatie kunnen veroorzaken, zoals serotonineheropnameremmers, anti-epileptica, bisfosfonaten, ijzer- en calciumpreparaten, calciumantagonisten, NSAID's, diuretica en aluminiumbevattende antacida;
- Behandel elektrolytstoornissen (hypercalciëmie (zie richtlijn hypercalciëmie);
- Behandel hypothyreoïdie.

### Niet-medicamenteuze behandeling bij symptomatische obstipatie

- Adviseer de patiënt een vezelrijk dieet of langzame toename van de vezelintake (tot 35 gr/dag) indien deze voldoende (minimaal 1,5 liter/dag) kan drinken;
- Motiveer de patiënt, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen;
- Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (minimaal 1,5 liter/dag);
- Overweeg dagelijks buikmassage;
- Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie.

### Behandeling van symptomatische obstipatie met laxantia

- Indien niet-medicamenteuze/preventieve maatregelen ongewenst, niet haalbaar of niet effectief zijn: start met een osmotisch laxans, waarbij de voorkeur uitgaat naar macrogol, magnesiumhydroxide of lactulose. Maak een keuze op basis van de voorkeur van de patiënt en/of de arts;
- Informeer de patiënt dat bij macrogol niet meer gedronken hoeft te worden dan nodig is om het op te lossen (70 ml);
- Informeer de patiënt bij gebruik van magnesiumhydroxide dat kauwen van deze tabletten voor de laxerende werking niet nodig is. Voor het maagbeschermende effect is kauwen wel noodzakelijk;
- Indien macrogol en magnesiumhydroxide als onprettig ervaren worden, is lactulose een optie;
- Evalueer het effect elke 2-3 dagen en hoog bij onvoldoende effect zo nodig op tot de maximale dosering of combineer het met een contactlaxans (bisacodyl);
- Overweeg bij ernstige obstipatie ondanks behandeling met een osmotisch laxans en een contactlaxans verwijzing naar een MDL-arts voor behandeling met linaclotide;
- Overweeg bisacodyl supp.:
  - als orale inname van een laxans niet mogelijk/niet gewenst is;
  - bij incontinentie voor ontlasting;
  - bij zeer frequente defecatie bijvoorbeeld in geval van overloopdiarree;

- Overweeg eenmalig colonlavage met macrogol in hoge dosering, magnesiumsulfaat (bitterwater), picozwavelzuur/magnesiumoxide/citroenzuur of natrium-kalium/magnesiumsulfaat bij ernstige obstipatie, niet reagerend op oraal en rectaal toegediende laxantia.

### **Behandeling van symptomatische obstipatie met opioïdantagonisten bij patiënten die opioïden gebruiken**

- Bij onvoldoende effect van reguliere laxantia: staak de laxantia en start met een opioïdantagonist (naloxegol 1dd 25 mg p.o. of methylnaltrexon s.c. 8-12 mg (afhankelijk van het gewicht) s.c. om de dag).

### **Behandeling van fecale impactie**

- Verwijder de feces digitaal, of
- Geef een natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/sorbitolklysma, bij onvoldoende effect gevolgd door een natriumfosfaatklysma, eventueel voorafgegaan door een natriumdocusaatklysma, 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).

### **Behandeling van obstipatie in de stervensfase**

- Ga door met orale laxantia tot orale intake niet meer mogelijk is;
- Bij tekenen van buikkrampen of onrust door obstipatie: overweeg eenmalig een klysma of methylnaltrexon bij gebruik van opioïden. Een rectaal toucher kan bij deze beslissing soms helpend zijn.

### **Links voor meer informatie**

- [Themapagina op Palliaweb](#)
- [Patiënteninformatie op Overpalliatievezorg](#)

## Inleiding

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

## Aanleiding

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

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

In maart 2020 is voor de huidige revisie een werkgroep samengesteld, waarvoor mandaat is verkregen bij de relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen (zie bijlage 'Algemene gegevens' en bijlage 'Samenstelling en werkgroep'). De huidige versie werd door de werkgroep vastgesteld op 7 december 2021 en ter autorisatie aangeboden op 12 januari 2022.

## Doel

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

## Doelpopulatie

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

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten in de palliatieve fase met obstipatie, zoals (huis)artsen, apothekers, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, physician assistants en diëtisten.

## Werkwijze

De richtlijnwerkgroep is in september 2020 voor het eerst bijeengewees. Op basis van een eerste inventarisatie van de knelpunten door de werkgroepleden is, met een enquête onder professionals een digitale knelpunteninventarisatie gehouden. Na het versturen van de enquête hebben 106 professionals gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. De meest relevante knelpunten (zie bijlage 'Methode') zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen (zie bijlage 'Zoekverantwoording').

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenenquête en overwegingen van de werkgroep zijn de volgende onderwerpen uitgewerkt volgens de evidence-based methodiek: lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek,

opioïd/niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie, preventie bij sondevoeding, medicamenteuze behandeling bij opioïd/niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie en bijwerkingen van diverse laxantia.

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

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

Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd. De conceptrichtlijn is op 16 september 2021 ter becommentariëring aangeboden aan de betrokken wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk vastgesteld op 7 december 2021. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen (bijlage 'Algemene gegevens').

## Defenitie en oorzaken

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

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

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

Zij vonden twintig studies waarin verschillende diagnostische criteria voor obstipatie werden gebruikt. Er zijn studies die alleen objectieve maten gebruiken en de subjectieve ervaring van patiënt niet gebruiken. Van deze 20 studies maakte er maar 1 studie gebruik van self assessments om de diagnose obstipatie te stellen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Obstipatie kan leiden tot fecale impactie: indikking van ontlasting vindt meestal plaats in het rectum en/of het sigmoïd. 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.

	<p><b>Type 1: Losse harde keutels, zoals no...</b></p>
	<p><b>Type 2: Als een worst, maar klonterig</b></p>
	<p><b>Type 3: Als een worst, maar met barstj</b></p>
	<p><b>Type 4: Als een worst of slang, glad er</b></p>
	<p><b>Type 5: Zachte keutels met duidelijke ran</b></p>
	<p><b>Type 6: Zachte stukjes met gehavende ran</b></p>
	<p><b>Type 7: Waterig, geen vaste stukjes. H</b></p>

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 symptomlast 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, Riley 2017, Janssen 2008];
- 27-44% van de patiënten met COPD [Janssen 2008, Solano 2006];
- 7-71% van de patiënten met Morbus Parkinson [Fasano 2015];
- 28-70% van de patiënten met nierfalen [Janssen 2008, Solano 2006, Verkissen 2019].

Studies naar de prevalentie van obstipatie bij opioïden zijn heterogeen met betrekking tot de onderzoekspopulatie, gebruikte definitie van obstipatie, de manier waarop bijwerkingen worden beoordeeld en de gebruikte middelen. Een systematische review van meerdere studies die bijwerkingen van opioïden rapporteerden bij opioïd-naïeve patiënten met kanker gerelateerde pijn liet een prevalentie van obstipatie zien die uiteenliep van 5-97% [Oosten 2015].

## Fysiologie en functie van het maagdarmsstelsel

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

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

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

## Oorzaken en bijdragende factoren in de palliatieve fase

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

### Primaire oorzaken

- verminderde inname van vezels of vocht;
- inactiviteit, zwakte en/of bedlegerigheid;
- het niet kunnen defeceren op een toilet of posttoel;
- gebrek aan privacy.

### Secundaire oorzaken

- preëxistent prikkelbaar darmsyndroom, chronische functionele obstipatie;
- maligniteit of paraneoplastische aandoening:
  - obstructie of compressie van de darm doortumor;
  - peritonitis carcinomatosa;
  - paraneoplastische autonome disfunctie;
  - compressie van het ruggenmerg, caudaequina of plexus lumbosacralis door tumor;



- neurologische aandoeningen: ziekte van Parkinson, multiple sclerose, ALS, dementie en dwarslaesie bij niet-maligne oorzaak;
- hartfalen (oedeem van de darm);
- structurele afwijkingen: fibrose na radiotherapie, verklevingen na eerdere laparotomie;
- systeemziekten: sclerodermie, amyloidose;
- metabole stoornissen: hypothyreoidie, hypokaliemie, hypercalcaemie;
- overig: rectale pijn (anusfissuur, hemorroïden, perianaal abces), buikpijn, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas;
- medicamenteus, o.a.:
  - opioïden en andere geneesmiddelen die binden aan opioïdreceptoren in de darm waaronder loperamide;
  - middelen met anticholinerge(bij)werking: tricyclische antidepressiva, fenothiazinen, anti-Parkinsonmiddelen, spasmolytica, anticholinerge antihistaminica, bijv. cyclizine, cinnarizine en prometazine;
  - protonpompremmers;
  - chemotherapeutica(m.n. vinca-alkaloïden);
  - serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron, tropisetron);
  - overige middelen: aluminium-, calcium- en ijzerverbindingen, anticonvulsiva (gabapentine, pregabaline, lamotrigine), bètablokkers, verapamil, diltiazem.

# Signalering en meetinstrumenten

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Inventariseer bij alle patiënten in de palliatieve fase regelmatig of er sprake is van obstipatie door middel van anamnese en verricht zo nodig lichamelijk onderzoek.
- Overweeg het gebruik van een meetinstrument om obstipatie tijdig te signaleren en het effect van behandeling te evalueren. Maak hierbij bij voorkeur gebruik van de [Bristol Stoelgang Schaal \(BSS\)](#) danwel de [Bowel Function Index \(BFI\)](#) bij gebruik van opioïden. De werkgroep raadt aan minstens twee keer per week een evaluatie te verrichten. Dit kan door de patiënt, naaste of zorgverlener gedaan worden. Bespreek met de patiënt welke actie hij kan ondernemen bij welke uitkomsten. Adviseer hierbij zo nodig gebruik van de P.O.E.P. app ([knmp.nl/poep-app](http://knmp.nl/poep-app)).
- Daarnaast zijn er alternatieve mogelijkheden om obstipatie klachten te evalueren zoals de Patient Assessment of Constipation Symptoms vragenlijst (PAC-SYM) of het Utrecht Symptoom Dagboek (USD).

## Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

## Overwegingen

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

In de praktijk wordt de [Bristol Stoelgang Schaal \(BSS\)](#) het meest gebruikt. De BSS is een kaart waarbij ontlasting op basis van de consistentie in 7 categorieën wordt verdeeld. Lewis onderzocht de responsiviteit van de BSS in een studie waarbij bij 66 vrijwilligers die behandeld werden met senna of loperamide de relatie tussen de intestinale doorlooptijd, de frequentie, het volume en de consistentie van de ontlasting werd onderzocht [Lewis 1997]. De resultaten lieten een significante relatie zien tussen intestinale doorlooptijd en de defecatiefrequentie (Pearson's  $R=0,35$ ,  $p=0,005$ ) en het volume van de ontlasting ( $R=-0,44$ ,  $p=0,001$ ) op baseline. De sterkste associatie bestond tussen de intestinale doorlooptijd en de consistentie van de ontlasting, gemeten met behulp van de BSS (Pearson's  $R=-0,54$ ,  $p<0.001$ ). Wanneer de vrijwilligers senna gebruikten werden de intestinale doorlooptijd en de tijd tussen twee defecaties korter en namen de BSS score en het volume van de ontlasting toe

( $p < 0,001$ ). Wanneer de vrijwilligers loperamide gebruikten werd het tegenovergestelde effect gezien. Verandering in de intestinale doorlooptijd vanaf de basislijn correleerde met verandering in ontlastingsfrequentie ( $R = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) en met verandering in ontlastingsvolume ( $R = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ) maar het beste met verandering in ontlastingsvorm ( $R = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ).

In een tweede studie door Saad werd de relatie tussen de intestinale doorlooptijd en de consistentie van de ontlasting, gemeten met behulp van de BSS, onderzocht bij 46 patiënten met chronische obstipatie [Saad 2010]. Hierbij voorspelde een score van  $< 3$  op de BSS een vertraagde doorlooptijd van de gehele darm (sensitiviteit 82-85%, specificiteit 82-83%, afhankelijk van de gebruikte meetmethode). Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van de BSS in de Nederlandse situatie. Voordelen van het gebruik van de BSS zijn dat het instrument door patiënten zelf kan worden ingevuld en mede door de afbeeldingen eenvoudig in gebruik is. De BSS is in het Nederlands beschikbaar (Bristol Stoelgangschaal / Bristol Stool Chart – Meetinstrumenten in de zorg (meetinstrumentenzorg.nl)). Een ander voordeel is dat de BSS ondertussen verkrijgbaar is in een app en eenvoudig door patiënt is in te vullen en gedeeld kan worden met zijn of haar zorgverlener ([www.knmp.nl/poep-app](http://www.knmp.nl/poep-app)). De app is nu alleen nog maar te installeren met behulp van een code. De code is 4147.

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

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

De Constipation Assessment Scale (CAS) is een schaal die ontwikkeld is voor gebruik door oncologieverpleegkundigen werkzaam in verschillende settings en kan worden gebruikt om de aanwezigheid en ernst van obstipatie vast te stellen. Het invullen van de CAS kost enkele minuten. De validiteit van de CAS is onderzocht in een kleine studie waarbij 32 patiënten met een maligniteit die behandeld werden met vinca alkaloiden of morfine gebruikten, vergeleken werden met 32 gezonde vrijwilligers. In dezelfde studie werd de test-hertest betrouwbaarheid onderzocht in een groep van zestien gezonde vrijwilligers. Hierbij werd een significant verschil met betrekking tot de score op de CAS gevonden tussen patiënten en de controlegroep, een redelijke interne consistentie (Cronbach's  $\alpha = 0,70$ ) en een goede test-hertest betrouwbaarheid (Pearson  $R = 0,98$ ) [McMillan 1989]. De CAS is niet onderzocht in de Nederlandse situatie en er is geen Nederlandse vertaling beschikbaar. Daarom is deze schaal niet goed bruikbaar in de Nederlandse praktijk.

Om opioïd-geïnduceerde obstipatie te signaleren en het effect van behandeling te evalueren werd in een recente Delphi studie, waarbij 46 experts op het gebied van opioïd-geïnduceerde obstipatie waren betrokken, het gebruik van de Bowel Function Index (BFI) in de dagelijkse praktijk aanbevolen [Sarrió 2021]. De BFI is een korte vragenlijst die ontwikkeld is om het effect van behandeling te evalueren. De BFI wordt door een zorgverlener afgenomen en bestaat uit drie items: 1) het gemak waarmee defecatie plaatsvindt, 2) gevoel van onvolledige lediging en 3) het gevoel geobstipeerd te zijn in de zeven dagen voor afname van de vragenlijst. Elk item wordt door de patiënt gescoord op een schaal van 0 (afwezig) tot 100 (zeer ernstig). Vervolgens wordt een gemiddelde score van deze drie items berekend [Ducrotté 2012]. Een verandering van de score op de BFI van 12 punten of meer is

geassocieerd met een klinisch relevant verschil in de mate van obstipatie. De psychometrische eigenschappen van de BFI werden onderzocht in een grote studie waarbij gebruik gemaakt werd van data uit drie eerdere gerandomiseerde, dubbelblinde studies met in totaal 985 patiënten waarin behandeling met oxycodon met verlengde afgifte met en zonder naloxon met verlengde afgifte werd vergeleken [Rentz 2009]. Aan deze studies namen patiënten met ernstige chronische pijn deel. Een klein deel van deze patiënten (2,5% in een van de drie studies) had een maligniteit. De resultaten van deze studies laten een goede interne consistentie (Cronbach's  $\alpha > 0,7$ , range 0,87-0,91) en test-hertest betrouwbaarheid zien. Deze resultaten werden bevestigd in een tweede validatie studie waaraan 131 patiënten uit verschillende Europese landen deelnamen [Rentz 2011]. De BFI is in het Nederlands vertaald in het kader van wetenschappelijk onderzoek (zie [Nederlandse vertaling van de Bowel function Index \(BFI\)](#)) [Neefjes 2014].

Een andere vragenlijst die ontwikkeld is om het optreden en de ernst van opioïd-geïnduceerde obstipatie in kaart te brengen is de Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM) vragenlijst. De PAC-SYM is een vragenlijst die bestaat uit twaalf vragen over de aanwezigheid van aan obstipatie gerelateerde klachten gedurende de zeven dagen voorafgaand aan afname van de vragenlijst (stoelgang, abdominale en rectale symptomen), die op een Likert schaal van 0-4 gescoord worden [Slappendel 2006]. De psychometrische eigenschappen van de PAC-SYM zijn beschreven in een cohort van 680 volwassen patiënten met chronische lage rugpijn die ofwel fentanyl transdermaal (n=338), ofwel oraal morfine SR (n=342) gebruikten. Hierbij werd een goede validiteit, responsiviteit en betrouwbaarheid aangetoond [Slappendel 2006]. Het voordeel van de PAC-SYM is dat deze door de patiënt zelf kan worden ingevuld. Het relatief grote aantal vragen maakt de PAC-SYM in vergelijking met de BFI minder praktisch in gebruik. Een Nederlandse versie van de PAC-SYM is online beschikbaar; wel dient de gebruiker zich te registreren ([https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-symptoms#basic\\_description](https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-symptoms#basic_description)).

De Patient Assessment of Constipation-Quality of Life Questionnaire (PAC-QoL) is ontwikkeld om complementair aan de PAC-SYM gebruikt te worden, en brengt de invloed van obstipatie op het dagelijks functioneren in kaart [Marquis 2005]. De PAC-QoL kan ook in combinatie met een andere vragenlijst zoals de BFI gebruikt worden. In totaal heeft deze vragenlijst 28 items. De PAC-QoL kan door de patiënt zelf worden ingevuld. De Nederlandse versie van deze vragenlijst kan na registratie worden gedownload op [https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-quality-of-life-questionnaire#basic\\_description](https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-assessment-of-constipation-quality-of-life-questionnaire#basic_description).

Naast vragenlijsten die specifiek zijn gericht op het in kaart brengen van de mate van obstipatie kan ook het Utrecht Symptoom Dagboek (USD) gebruikt worden om problemen met de ontlasting vroegtijdig te signaleren en te vervolgen. Met behulp van de USD worden twaalf symptomen in kaart gebracht en kunnen deze over de tijd worden vervolgd. Het USD vraagt echter niet specifiek naar obstipatie, maar naar een verstoord ontlastingspatroon. Het USD is geschikt voor zelfrapportage, is gevalideerd in de Nederlandse setting en wordt in de praktijk veel toegepast [van der Baan 2020].

## Conclusie

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

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

- de toepasbaarheid in de dagelijkse praktijk (eenvoud in het gebruik; lengte van de vragenlijst; afname door middel van een vragenlijst, afbeeldingen of met behulp van een app);
- de lokale ervaring met specifieke meetinstrumenten;
- het doel waarvoor de vragenlijst worden afgenomen (bijvoorbeeld screening, beoordelen van effect van behandeling van obstipatie, of het in kaart brengen van de impact van obstipatie op kwaliteit van leven met behulp van de PAC-QoL);

- de mogelijkheid tot en wenselijkheid van zelfrapportage door patiënten;
- de wens om obstipatie als specifieke klacht in kaart te brengen en te vervolgen, of de keuze om meerdere klachten tegelijkertijd in kaart te brengen. Bij dit laatste is het gebruik van de USD te overwegen.

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

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

## Diagnostiek

Vastgesteld: 11-04-2022    Regiehouder: NVMDL

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodules.

## Anamnese

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke onderwerpen dienen aan bod te komen bij het afnemen van een anamnese bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Bij patiënten in de palliatieve fase:

- Vraag twee maal per week naar het ontlastingspatroon.
- Neem bij verdenking op obstipatie een goede anamnese af. Vraag daarbij naar:
  - voorgeschiedenis van obstipatie, buikklachten, buikoperaties;
  - klachten duidend op obstipatie;
  - mate van symptoomlast/ernst van de klachten;
  - uitlokkende factoren van obstipatie;
  - verbeterende factoren van obstipatie;
  - gebruik van medicatie;
  - beleid tot nu toe en het effect daarvan;
  - psychosociale en existentiële factoren.

## Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

## Overwegingen

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.

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].

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

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.

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.

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.

Een goede anamnese bij obstipatie bestaat uit het vragen naar:

- voorgeschiedenis van obstipatie, buikklachten, buikoperaties;
- klachten duidend op obstipatie: persen bij defecatie, gasvorming, harde ontlasting, buikklachten (pijn, opgezette buik), frequentie (laatste defecatie, vergelijking met voorheen), gevoel van onvolledige lediging, rectale pijn, loze aandrang, urge, incontinentie, harde, brijige of juist dunne ontlasting (dunne ontlasting kan een uiting zijn van paradoxale diarree), bijmenging van bloed of slijm, handmatig verwijderen van ontlasting;
- mate van symptoomlast/ernst van de klachten:
  - het verloop en de duur van de klachten;
  - hoe lang bestaan de klachten die bij obstipatie horen al (uren/dagen/weken)?
  - zijn deze klachten altijd aanwezig, altijd even erg en hoe lang houden de klachten meestal aan?
  - wanneer is er voor de laatste keer ontlasting en urineproductie geweest?
- uitlokkende factoren van obstipatie (zie [Definitie en oorzaken](#)):
  - waardoor ontstaan de klachten of worden ze erger?  
Denk aan behandeling, gebrek aan privacy, medicijngebruik, drukte, andere lichamelijke klachten als urine-incontinentie of kleine beetjes plassen bij blaasretentie, conditie (bedlegerig), anorexie.
- verbeterende factoren van obstipatie:
  - waardoor verminderen de klachten of verdwijnen ze?  
Denk aan goede toiletgang, privacy, frisse lucht, aangepast toilet/postoel, goede houding, massage van de buik, ontspanning, voldoende vocht en vezels, lichaamsbeweging, voorlichting.
- gebruik van medicatie (zie [Definitie en oorzaken](#));
- beleid tot nu toe:
  - wat is geprobeerd om de obstipatie te verminderen en wat is het effect daarvan?
  - welke behandeling en zorg worden nu nog gegeven?
  - worden er laxemiddelen gebruikt? Zo ja, in welke dosering en wat is het resultaat?
- psychosociaal en spiritualiteit:
  - hoe is de stemming (bijv. angstig, verdrietig, blij, somber, wanhopig)?
  - ervaart de patiënt voldoende steun (uit omgeving)?
  - welke betekenis wordt aan de obstipatie gegeven?  
Denk aan schaamte, teken van naderend sterven, gevoel van afhankelijkheid of machteloosheid, gevolgen voor kwaliteit van leven; angst/stress rondom defecatie.



## Lichamelijk onderzoek

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

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

- Mobiliteit en mogelijkheid om een ontspannen houding op het toilet te kunnen aannemen;
- Inspectie, auscultatie, percussie en palpatie van de buik;
- Inspectie van de anus en de perianale regio en op indicatie (pathologie of fecale impactie) verricht een rectaal toucher;
- Zo nodig neurologisch onderzoek gericht op cauda syndroom en cva en aandacht voor de mentale status.

### Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

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

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

P	Patiënten in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie
I	Lichamelijk onderzoek
C	Zelfrapportage
O	Diagnostische accuratesse, patiënttevredenheid, negatieve consequenties van het lichamelijke onderzoek, kosten

### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 157 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

### In- en exclusiecriteria

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

- RCT's, controlled clinical trials (CCT's) en observationele studies;
- Patiënten (≥18 jaar) in de palliatieve fase met (verdenking op) obstipatie;
- De experimentele interventie bestaat uit lichamelijk onderzoek;

- De controle interventie bestaat uit zelfrapportage;
- De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

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

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 zeven referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn geen studies definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van zeven referenties toegelicht.

## Resultaten

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

## Conclusies

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

## Overwegingen

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

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

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

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

Bij verdenking op neurologische problematiek zoals een CVA of cauda syndroom wordt gericht neurologisch onderzoek verricht. Verder wordt de mentale status beoordeeld, waarbij met name wordt gelet op onrust, sufheid, verwardheid, stemming en cognitief functioneren [Larkin 2018].

## Laboratoriumonderzoek

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

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

### Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

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

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

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

### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 157 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage "Zoekverantwoording".

### In- en exclusiecriteria

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

- RCT's, controlled clinical trials (CCT's) en observationele studies;
- Patiënten ( $\geq 18$  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.

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

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 zeven referenties geïnccludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst is geen enkele studie definitief geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van zeven referenties toegelicht.

## Resultaten

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

## Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	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.
-------------------	---

## Overwegingen

Aanvullend onderzoek kan verricht worden om behandelbare oorzaken aan te tonen bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie. Het is de vraag of dit standaard moet gebeuren of alleen als erop basis van voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek redenen zijn om aan een specifieke behandelbare oorzaak te denken. Daar kan met name gedacht worden aan hypercalciemie of een hypothyreoïdie. Hypercalciemie komt bij 30% van de patiënten met kanker voor, vaak in een vergevorderd stadium (IV) van de ziekte en voorspelt een slechte prognose (max 2-3 maanden). Het wordt het meest gezien bij longcarcinoom, multipel myeloom, niercelcarcinoom, mammacarcinoom en colorectaal carcinoom. Minder frequent wordt het gezien bij hoofdhalstumoren, oesofaguscarcinoom, melanoom, cervix- en blaascarcinoom. In 1/3e van de gevallen ligt de hypercalciemie niet ten grondslag aan de tumor maar is er een andere primaire oorzaak. De meest voorkomende symptomen van hypercalciemie zijn polydipsie en polyurie, misselijkheid en braken. Bij ernstige hypercalciemie wordt obstipatie gezien en er is dan vaak sprake van dehydratie [Zagzag 2018, Goldner 2016]. Raadpleeg zo nodig de richtlijn '[Hypercalciemie](#)' [IKNL 2010].

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

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

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

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

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

- Er zijn op basis van de voorgeschiedenis, diagnose en/of op basis van anamnese en lichamelijk

- onderzoek aanwijzingen voor een specifieke oorzaak van de obstipatie;
- De oorzaak is behandelbaar, mede in het licht van de wens en de levensverwachting van de patiënt.

## Beeldvormend onderzoek

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

#### Aanbevelingen

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

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

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

#### Literatuuronderzoek

##### Onderzoeksvraag

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

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

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

#### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 157 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

#### In- en exclusiecriteria

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

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

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

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 zeven referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn twee studies definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van vijf referenties toegelicht.

## Resultaten

### Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde twee observationele studies die voldeden aan de in- en exclusiecriteria. De studies zijn hieronder beschreven. Een volledig overzicht van de karakteristieken van de geïncludeerde studies is gegeven in bijlage 'Evidence tabellen'.

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

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

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

### Risk of bias

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

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

### Beschrijving van de resultaten

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



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

### GRADE evidence profiel

De bewijskracht begon als hoog, maar werd met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige beperkingen in de studieopzet. Door de afwezigheid van een referentiestandaard kan niets gezegd worden over de diagnostische accuratesse van de instrumenten. Daarnaast is de bewijskracht verlaagd vanwege imprecisie. De studies onderzocht respectievelijk 50 en 30 patiënten. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse van een buikoverzichtsfoto kwam zodoende uit op zeer laag. Voor andere uitkomstmaten en voor resultaten over een CT-abdomen zijn geen studies gevonden.

### Conclusies

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

### Overwegingen

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

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

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

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

## Voorlichting

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Geef informatie aan patiënten en naasten over obstipatie in de palliatieve fase, de kenmerken, de ziektelast en de preventie en behandeling ervan.
- Sluit je uitleg aan op het taalniveau van de patiënt. Voor eenvoudige uitleg en afbeeldingen, kijk op: [begrijpelichaam.nl](http://begrijpelichaam.nl).
- Houd er rekening mee dat spreken over ontlasting in sommige niet-westerse culturen een taboe kan zijn, zie hiervoor de handreiking '[Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond](#)'.
- Adviseer gebruik van een meetinstrument om vroegtijdig obstipatie te signaleren of effect van behandeling te evalueren (zie module '[Signalering en meetinstrumenten](#)').
- Benadruk het belang van het doorgebruiken van de medicatie, ook als de klachten voorbij zijn.
- Verwijs patiënten en naasten naar informatiemateriaal:
  - Informatiefolder en video Verstopping op [thuisarts.nl](http://thuisarts.nl) ([thuisarts.nl/verstopping](http://thuisarts.nl/verstopping));
  - Brochure Verstopping via MDL-stichting ([mlds.nl/online-brochure](http://mlds.nl/online-brochure));
  - Informatiefolder Verstopping/Obstipatie in de palliatieve fase op [kanker.nl](http://kanker.nl) ([kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie](http://kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie));
  - Website PZNL met patiëntinformatie over obstipatie ([overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/verstopping-obstipatie](http://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/verstopping-obstipatie));
  - In eenvoudige taal: [begrijpelichaam.nl/verstopping](http://begrijpelichaam.nl/verstopping);
  - Begrijpelijke informatie over medicijnen is te vinden op [Apotheek.nl](http://Apotheek.nl) (zoek op de medicijnnaam).
- Benadruk het belang van leefregels (inname van vocht, gebruik van vezels, lichaamsbeweging, tijd nemen en goede houding op toilet, goede toiletfaciliteiten), voor zover deze haalbaar zijn.
- Geef voorlichting over het gebruik van diverse soorten vezels in de voeding, betrek zo nodig een diëtist. Maak daarbij gebruik van de tabel in [Vezels in relatie tot voorkomen van obstipatie](#). Verwijs patiënten naar [Hoeveel vezels heb ik elke dag nodig?](#)
- Geef informatie over het preventief gebruik van laxantia bij opioïdgebruik.
- Geef informatie over werking en gebruik van laxantia bij symptomatische obstipatie.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Er is geen onderzoek verricht naar voorlichting bij patiënten met obstipatie in de palliatieve fase. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op algemene literatuur [Drenthen 2004] en expertise van de werkgroep. Bij de voorlichting over obstipatie aan patiënten in de palliatieve fase wordt aan de volgende aspecten aandacht besteed.

## Algemeen

- Leg uit wat de term obstipatie betekent. Leg uit dat dit vaak optreedt in de palliatieve fase en welke factoren daarbij een rol (kunnen) spelen.
- Leg uit dat obstipatie impact heeft op de kwaliteit van leven (ziektelast). Het is belangrijk dit tijdig te signaleren, dan wel te voorkomen.
- Geef voorlichting over de klachten als gevolg van obstipatie zodat dit herkend kan worden.
- Leg uit wat paradoxale diarree is, dat hierbij in feite sprake is van obstipatie en dit dus als zodanig behandeld moet worden.
- Ga na in hoeverre het defecatiepatroon van de patiënt veranderd is, wat de ideeën van de patiënt en de mantelzorg over een 'normaal' defecatiepatroon zijn en corrigeer dit zo nodig (hulpmiddel afbeeldingen Bristol Stoelgang Schaal).
- Besteed aandacht aan de misvatting dat bij weinig of niet eten er ook geen ontlasting komt.
- Bespreek de voorwaarden voor een optimale defecatie, zoals gebruik van toilet of posttoel, toiletverhoger, voetenbankje, goede houding, privacy, ventilatie en geurbestrijding. Dit geldt ook bij opname in het ziekenhuis.
- Sluit je uitleg aan op het taalniveau van de patiënt. Er is een website met eenvoudige uitleg en afbeeldingen, kijk op: [begrijpjelichaam.nl](http://begrijpjelichaam.nl) onderwerp verstopping.
- Houd er rekening mee dat spreken over ontlasting in sommige niet-westerse culturen een taboe kan zijn. Ontlasting is vaak een schaamtevol onderwerp, zowel voor de patiënt als voor de kinderen en familie, zie hiervoor de handreiking '[Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond](#)'.
- Benadruk het belang van het doorgebruiken van de medicatie, ook als de klachten voorbij zijn, soms stoppen mensen met de medicatie als ze geen klachten meer ervaren.
- Adviseer het gebruik van een meetinstrument om vroegtijdig obstipatie te signaleren of het effect van behandeling te evalueren (zie module '[Signalering en meetinstrumenten](#)').
- Verwijs naar voorlichtingsmateriaal:
  - Informatiefolder Verstopping op [thuisarts.nl](http://thuisarts.nl) ([thuisarts.nl/verstopping](http://thuisarts.nl/verstopping));
  - Brochure Verstopping via MDL-stichting ([mlds.nl/online-brochure](http://mlds.nl/online-brochure));
  - Informatiefolder Verstopping/Obstipatie in de palliatieve fase op kanker.nl. ([kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie](http://kanker.nl/gevolgen-van-kanker/niet-meer-beter-worden/lichamelijke-klachten/obstipatie));
  - Website PZNL met patiëntinformatie over obstipatie ([overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/verstopping-obstipatie](http://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/verstopping-obstipatie));
  - In eenvoudige taal: [begrijpjelichaam.nl/verstopping](http://begrijpjelichaam.nl/verstopping)
- Begrijpelijke informatie over medicijnen is te vinden op [Apotheek.nl](http://Apotheek.nl) (zoek op de medicijnnaam). De informatie wordt geschreven en beheerd door apothekers van het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP.

## Niet-medicamenteuze adviezen

- Benadruk het belang van leefregels (zoals inname van vocht, lichaamsbeweging, tijd nemen en goede houding op toilet, goede toiletfaciliteiten), voor zover deze haalbaar zijn.
- Geef voorlichting over het gebruik van diverse soorten vezels in de voeding, betrek zo nodig een diëtist. Het meest praktisch is regelmatig over de dag tarwezemelen gebruiken. Tarwezemelen zijn zonder smaak en zijn makkelijk te verwerken in bv. dun of dikvloeibare voeding. Maak daarbij gebruik van de tabel in [Vezels in relatie tot voorkomen van obstipatie](#). Verwijs patiënten naar [Hoeveel vezels heb ik elke dag nodig?](#) of [thuisarts.nl/verstopping/ik-wil-veel-vezels-eten](http://thuisarts.nl/verstopping/ik-wil-veel-vezels-eten).

## Preventief gebruik van laxantia bij opioïden

Geef uitleg over de noodzaak van preventief gebruik van laxantia bij opioïden. Alle opioïden kunnen in meerdere of minder mate obstipatie veroorzaken, maar 5 tot 97% van de mensen krijgt er last van. Het is een lastig te bestrijden bijwerking bij opioïden die niet voorbijgaat en blijft bestaan gedurende het gebruik van een opioïd. Het gebruik van laxantia zolang een patiënt opioïden gebruikt mag dus niet (zonder overleg) gestaakt worden. Om die reden wordt bij aanvang van de behandeling met opioïden ook een laxans gestart.

- Bespreek de mogelijke bijwerkingen.
- Vraag naar ervaring met het gebruik van laxans en hoe vaak het gebruikt wordt. Switch als de patiënt aangeeft het laxans (voornamelijk macrogol) vies te vinden, naar een smaak of vorm die wel gebruikt wordt.
- Benadruk het belang van niet-medicamenteuze maatregelen naast de laxantia (zie boven).
- Het effect moet regelmatig worden beoordeeld aan de hand van de klachten en zo nodig met een meetinstrument; het kan nodig zijn om de dosering te verhogen indien ook de dosering van het opioïd is verhoogd.
- Verwijs voor meer informatie over de medicijnen naar [Apotheek.nl](https://www.apotheek.nl) en de eigen apotheek of apotheker. Veel medicijnen worden ook in een video uitgelegd via [Kijksluiter.nl](https://www.kijksluiter.nl) (de apotheek kan een link via de mail doorsturen).

## Gebruik van laxantia bij symptomatische obstipatie

- Leg de te verwachten werking van het medicijn uit en het moment waarop effect verwacht mag worden.
- Benadruk het belang van niet-medicamenteuze maatregelen naast de laxantia (zie boven).
- Bespreek de mogelijke bijwerkingen.
- Bespreek adviezen met gebruik (macrogol niet te lang laten staan voor inname, bij vieze smaak: suggesties hoe dit te verbeteren; kauwen niet noodzakelijk bij magnesiumhydroxide).
- Bespreek het belang van het beoordelen van het effect van de ingezette behandeling aan de hand van de klachten (pijn in de (onder)buik, verminderde eetlust, opgezette buik, misselijkheid, braken, flatulentie, vol gevoel, moeilijke/pijnlijke of incomplete defecatie, harde feces en vaak optredende aandrang tot ontlastingen).
- Bespreek dat het belangrijk blijft om voldoende vocht in te nemen.
- Verwijs voor meer informatie over de medicijnen naar [Apotheek.nl](https://www.apotheek.nl) en de eigen apotheek of apotheker. Veel medicijnen worden ook in een video uitgelegd via [Kijksluiter.nl](https://www.kijksluiter.nl) (de apotheek kan een link via de mail doorsturen).

## Organisatie van zorg

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Bij patiënten in de palliatieve fase met obstipatie:

- Overweeg het gebruik van een individueel zorgplan, bij voorkeur digitaal.
- Realiseer, indien mogelijk, dat er één centrale zorgverlener is.
- Zorg ervoor dat op ieder moment in het ziektraject duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is.
- Bespreek met de patiënt/naasten bij welke problemen welke zorgverlener geraadpleegd kan worden. Leg afspraken vast over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners voor patiënt en mantelzorg.
- Werk zoveel mogelijk met protocollen, richtlijnen en zorgpaden.
- Overweeg deelname aan een multidisciplinaire bespreking:
  - in de eerste lijn een zogenaamde PaTz (Palliatieve Thuiszorg)-groep;
  - in een instelling een multidisciplinair overleg;
  - in de regio in een oncologienetwerk.
- Vraag zo nodig advies van een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg:
  - in de eerste en tweede lijn een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg via PZNL;
  - in een instelling een multidisciplinair team palliatieve zorg.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

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

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

- Er wordt gebruik gemaakt van een individueel zorgplan, bij voorkeur digitaal, dat voor zowel de hulpverleners als de patiënt toegankelijk en inzichtelijk is. In het individueel zorgplan worden de waarden en de wensen van de patiënt beschreven en beslissingen over in te zetten behandelingen of wijzigingen in de zorg vastgelegd.
- Rondom de patiënt en diens naasten wordt een persoonlijk en dynamisch team van zorgverleners gevormd dat op ieder moment beschikbaar is. Beschikbare voorzieningen en expertise worden daadwerkelijk benut en ingeschakeld.
- Noodzakelijke transfers dienen naadloos te verlopen. Dit team werkt op basis van het individuele zorgplan.
- Er wordt een centrale zorgverlener aangewezen. Dit is in principe een BIG-geregistreerde zorgverlener met

concrete taken en verantwoordelijkheden op het gebied van palliatieve zorgverlening, coördinatie en continuïteit van de zorg.

- Op ieder moment moet duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is. De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor het zorgvuldig en systematisch meten, analyseren, en (op)volgen van klachten. Belangrijk met name in relatie tot bijwerkingen bij gebruik van medicatie. In de periode van ziektegerichte palliatie is de hoofdbehandelaar veelal een medisch specialist. In de periode van de symptoomgerichte palliatie is de hoofdbehandelaar veelal de huisarts of specialist ouderengeneeskunde. Zij werken samen met een (team van) verpleegkundigen en andere zorgverleners, zoals een diëtist. De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor een goede overdracht en overleg tussen verschillende betrokken zorgverleners. In samenspraak met de patiënt en diens naasten worden de taken van de centrale zorgverlener uitgevoerd door de hoofdbehandelaar, dan wel gedelegeerd aan een ander (in palliatieve zorg gespecialiseerd) teamlid.

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

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

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

Coördinatie van zorg kan onder andere vorm krijgen door laagdrempelig multidisciplinair of transmuraal overleg, bijvoorbeeld door deelname aan een zogenaamde PaTz-groep (PaTz staat voor Palliatieve Thuiszorg). In de groepen bespreken huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze hoe de zorg aan patiënten in de palliatieve fase vormgegeven kan worden ([www.patzen.nl](http://www.patzen.nl)) of aan een regionaal oncologienetwerk. In intramurale instellingen kan deelgenomen worden aan een bespreking van het multidisciplinaire consultatieteam palliatieve zorg.

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

## Preventie

Vastgesteld: 04-11-2022 Regiehouder: NVMDL

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

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

De omstandigheden rondom de toiletgang spelen een belangrijke rol in het ontwikkelen van obstipatie, deze kunnen met onderstaande adviezen verbeterd worden.



## Niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

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

- Adviseer de patiënt een vezelrijk dieet of langzame toename van de vezelintake (tot 35 gr/dag) indien haalbaar en mits deze in staat is om voldoende (minimaal 1,5 liter/dag) te drinken. Wijs de patiënt hiervoor naar: [thuisarts.nl/verstopping/ik-wil-veel-vezels-eten](https://thuisarts.nl/verstopping/ik-wil-veel-vezels-eten)
- Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (bij voorkeur minimaal 1,5 liter/dag).
- Motiveer de patiënt om, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen. Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie: privacy, frisse lucht, aangepast toilet/postoel, goede én ontspannen houding (voeten op een krukje/knieën omhoog, de rug iets bol, kleding goed naar beneden).

### Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

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

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?

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

### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdubbelen 280 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

### In- en exclusiecriteria

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

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

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

De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn de titel en samenvatting van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 67 referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst bleek geen van de studies aan de inclusiecriteria te voldoen. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van referenties toegelicht.

## Resultaten

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

## Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	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.
-------------------	---

## Overwegingen

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

De werkgroep is van mening dat een aantal niet-medicamenteuze interventies, die aanbevolen worden bij symptomatische obstipatie ook ingezet kunnen worden om obstipatie bij deze patiëntengroep te voorkomen. Daarbij gaat het om inname van voldoende vezels (tot 35 gr/dag) en vocht (minimaal 1,5 liter/dag), lichaamsbeweging en het scheppen van voorwaarden voor een goede defecatie. De haalbaarheid ervan is wel afhankelijk van de lichamelijke toestand van de patiënt. Bovengenoemde preventieve interventies worden ook aanbevolen door de richtlijn van de ESMO [Larkin 2018]. De werkgroep ziet geen plaats voor abdominale massage of behandeling met laxantia om obstipatie te voorkomen bij patiënten in de palliatieve fase, die geen opioïden gebruiken.

## Opioïdgeïnduceerde obstipatie

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

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

- Geef goede uitleg over het ontstaan van obstipatie na de start van therapie met opioïden en de kans hierop.
- Inventariseer andere risicofactoren voor het ontstaan van obstipatie en corrigeer deze, indien mogelijk.
- Start bij aanvang van de therapie met opioïden direct met een osmotisch laxans om obstipatie te voorkomen. Middelen van eerste keus zijn macrogol of magnesiumhydroxide of lactulose.
- Adviseer, indien haalbaar, voldoende inname van vocht (bij voorkeur minimaal 1,5 liter/dag).
- Motiveer de patiënt, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen.
- Streef indien haalbaar naar een inname van vezels van 35 g/dag, en mits deze in staat is om voldoende (minimaal 1,5 liter/dag) te drinken. Wijs de patiënt daarbij op: [thuisarts.nl/verstopping/ik-wil-veel-vezels-eten](https://thuisarts.nl/verstopping/ik-wil-veel-vezels-eten).
- Instrueer de patiënt over de voorwaarden van een goede defecatie: privacy, frisse lucht, aangepast toilet/postoel, goede én ontspannen houding (voeten op een krukje/knieën omhoog, de rug iets bol, kleding goed naar beneden).

### Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

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

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?

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.

### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht naar

wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 280 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

## In- en exclusiecriteria:

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

- Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews over RCT's en CCT's;
- Patiënten in de palliatieve fase, die behandeld worden met opioïden;
- De interventie bestaat uit een (niet-)medicamenteuze behandeling, gericht op preventie van de obstipatie;
- De controle interventie bestaat uit geen behandeling, placebo, of een andere behandeling;
- Tenminste één uitkomstmaat genoemd in de PICO is gerapporteerd.

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

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 67 referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn twee studies definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse [Agra 1998, Ramesh 1998]. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van 65 referenties toegelicht.

## Resultaten

### Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde twee RCT's die voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Deze studies zijn ook opgenomen in de Cochrane review van Candy [2015]. De studies zijn hieronder beschreven. Een volledig overzicht van de karakteristieken van de geïncludeerde studies is gegeven in bijlage 'Evidence tabellen'.

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

In de studie van Ramesh [1998] werd het profylactisch gebruik van misrakasneham (een mengsel van 21 kruiden, oliën, geklaarde boter en melk) vergeleken met het gebruik van senna. De studie werd uitgevoerd in India. Er werden 50 patiënten geïncludeerd. Patiënten hadden een ernstig vorm van kanker en kregen palliatieve zorg. De interventies werden toegepast vanaf het moment dat gestart werd met toediening van orale morphine. Er werd een betrouwbare randomisatiemethode gebruikt, maar de allocatie van de behandeling lijkt niet geblindeerd. Ook konden patiënten en behandelaars aan de vorm van de tablet zien welke behandeling zij kregen. In de misrakasneham-groep viel 20% van de patiënten uit en in de senna-groep was dit 36%, resulterend in 36 evaluabele patiënten. Eén patiënt die misrakasneham kreeg en vier patiënten die senna kregen vielen uit vanwege onregelmatige laxerende toediening. Niemand viel uit vanwege het niet werken van de behandeling.

### Risk of bias

De RCT's zijn onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn bonding de resultaten. De volledige beoordeling is beschreven in bijlage 'Evidence tabellen'.

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

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

### Lactulose versus senna

Agra [1998] onderzocht de toepassing van tweemaal daags 15 ml lactulose (10 mg) ten opzichte van tweemaal daags 0,4 ml senna (12 mg). Indien na drie dagen nog geen of onvoldoende respons op was getreden, werd de dosering verhoogd tot een maximum van 60 ml lactulose (40 mg) en 1,6 ml senna (48 mg). Beide interventies werden gedurende vier weken toegepast als profylaxe vanaf het moment dat gestart werd met opioïden. De onderzoekers vonden geen verschil tussen de interventies. Het gemiddelde verschil in ontlasting-vrije dagen was 0,0 (95% BI -0,48 tot 0,48). Het gemiddeld aantal dagen met ontlasting was gelijk in beide groepen (gemiddeld verschil -0,10 (95% BI -0,60 tot 0,40)).

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

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

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

### Misrakasneham versus senna

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

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

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

### GRADE evidence profiel

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

## Conclusies

## Lactulose versus senna

<b>Ze er laag</b>	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]
<b>Ze er laag</b>	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]

## Misrakasneham versus senna

<b>Ze er laag</b>	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]
<b>Ze er laag</b>	Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat profylactische behandelingen met misrakasneham of senna evenveel bijwerkingen hebben bij patiënte in de palliatieve fase die starten met opioïden. [Ramesh 1998]

## Overwegingen

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

Ishihara [2012] verrichtte een retrospectief onderzoek bij 619 opgenomen patiënten met kanker, die voor de eerste keer startten met een opioïd (oxycodon (89%) of morfine (11%)) voor pijn. Chronische obstipatie was een exclusiecriteria. Het criterium voor obstipatie was een periode zonder ontlasting van drie dagen of meer in de eerste week na start van het opioïd, vastgesteld aan de hand van het dossier. Bij 456 patiënten (73,7%) werd een laxans voorgeschreven: magnesiumoxide bij 92,1% (soms in combinatie met pantheline of senna) en senna bij 7,9%. In de laxantiagroep trad obstipatie 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 analyse waren niet gebruiken van laxantia (OR 2,056, 95%BI 1,375-3,074) en leeftijd  $\geq 70$  jaar (OR 1,473, 95%BI 1,054-2,057) significante voorspellers voor het optreden van opioïdgeïnduceerde obstipatie.

Tokoro [2019] verrichten een observationeel, multicentrisch, prospectief onderzoek bij 220 patiënten met kanker, die startten met opioïden. De primaire uitkomstmaat was de incidentie van obstipatie, gedefinieerd als het voldoen

aan de Rome IV criteria. Patiënten kregen een gemiddelde dosis van 22 milligramequivalenten morfine per 24 uur. Magnesiumoxide was het meest gebruikte profylactische middel (89%), gevolgd door sennosiden (7%). Deze studie toonde aan dat profylactische behandeling was geassocieerd met een vermindering van de incidentie van opioïdgeïnduceerde obstipatie (cumulatieve incidentie: 48% (52 van 109 patiënten); 95% CI: 38.1-57.5) bij patiënten die profylactisch laxeermiddelen gebruikten vs 65% (67 van 103 patiënten); 95% CI: 55.0-74.2) bij patiënten die geen profylactische laxeermiddelen gebruikten.

Kumar [2014] geeft aan dat 'er consensus is dat bij de start van behandeling met opioïden ook gestart moet worden met laxantia', maar onderbouwt dit verder niet. Er zijn in de afgelopen jaren meerdere reviews [De Giorgio 2021, AlMbuualamy 2021, Rumman 2016] en een Delphi studie [Sarrió 2021] gepubliceerd. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2011. Adult Cancer Pain. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)], de European Association for Palliative Care (EAPC) [Caraceni 2012], de ESMO [Larkin 2018] en de European Association for Palliative Care (MASCC) [Davies 2020] hebben aanbevelingen gedaan over het preventief gebruik van laxantia bij patiënten met kanker, die starten met een opioïd.

De Giorgio [2021] beschrijft de mening van een Italiaans multidisciplinair panel over opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met kanker. Deze multidisciplinaire mening werd gevormd door een systematisch literatuuronderzoek te verrichten over de jaren 2005 tot en met 2020, gevolgd door een consensusmeeting. Een advies werd geformuleerd wanneer er sprake was van volledige consensus.

Ze geven aan dat preventie begint bij een goede uitleg over de kans op het ontstaan van obstipatie na start opioïden. Voor start van opioïden moet de leefstijl van de patiënt, het dieet, gelijktijdig gebruik van andere medicijnen en de darmfunctie worden geëvalueerd. Waar mogelijk moet dit worden aangepast om de darmfunctie te bevorderen.

Het enige verschil met niet-opioïdgeïnduceerde obstipatie zijn de risico's van extra vezels. Bij patiënten met onvoldoende vezelintake en geen opioïden gebruik is er enig bewijs dat er een gunstig effect is van een normale hoeveelheid van vezelname (35 gram). Bij opioïdgebruik lijkt theoretisch een toename van inname van vezels een risico te vormen op een darmobstructie. Het is echter de vraag of dit relevant is in de praktijk.

De Giorgio geeft aan dat een inadequate inname van vezels gecorrigeerd moet worden, maar dat er niet gestreefd moet worden naar 35 gram vezels per dag of meer. Ze adviseren om bij een BSS van 1-3 direct bij start van behandeling met opioïden een osmotisch laxans of contactlaxans toe te voegen, ook al zijn er geen robuuste data die dit ondersteunen [De Giorgio 2021].

Rumman [2016] schreef een review over het mechanisme en de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met kanker. Zij geven aan dat niet-medicamenteuze interventies alleen waarschijnlijk niet voldoende zijn bij de preventie van opioïdgeïnduceerde obstipatie, maar kunnen dienen als aanvulling op farmacologische therapie. Zij beschrijven ook het potentieel negatieve effect van extra vezels. Ze adviseren laxantia ter preventie en behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie. Een voorkeur voor een laxeermiddel wordt niet gegeven [Rumman 2016].

AlMbuualamy [2021] adviseert in een review over opioïdgeïnduceerde obstipatie om niet direct te starten met laxeermiddelen. Zij adviseren patiënten die starten met opioïden en obstipatie ontwikkelen, eerst andere oorzaken uit te sluiten en zo nodig te corrigeren. Indien dit onvoldoende effect heeft of als er niets anders is te corrigeren adviseren zij om te behandelen met tenminste twee laxantia. Indien dit onvoldoende effect heeft adviseren ze een opioïd-antagonist te starten.

Argoff [2015] adviseert dit laatste te doen wanneer de BFI meer is dan 30 en wanneer preventieve maatregelen reeds zijn genomen en eerstelijns laxeermiddelen reeds zijn geprobeerd.

Sarrió [2021] beschrijft een gemodificeerde Delphi studie over de strategieën in de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met kanker. Het doel was om een consensus te bereiken over de medische behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij kankerpatiënten, gebaseerd op bewijs en klinische ervaring van experts. Een groep van 46 Spaanse zorgverleners met meer dan 3 jaar klinische ervaring bij de behandeling van pijn bij kanker met opioïden, waren betrokken bij deze consensus. Ook zij adviseren preventieve maatregelen en laagdrempelig te starten met laxantia.

De NCCN [Clinical. Practice Guidelines in Oncology v.1.2011. Adult Cancer Pain.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp), EAPC, de ESMO en de MASCC adviseren (ondanks het gebrek aan evidentie) om direct bij de start van opioïden ook te starten met een laxans [Caraceni 2012, Davies 2020, Larkin 2018]. Er wordt geen voorkeur aangegeven voor een specifiek laxans.

De werkgroep is op basis van de onderzoeken van Ishihara [2012] en Tokoro [2019], bovengenoemde richtlijnen en de dagelijkse praktijk van mening dat patiënten in de palliatieve fase die starten met opioïden gebaat zijn bij direct starten met een profylactische medicamenteuze behandeling van obstipatie met een laxans. De werkgroep heeft een voorkeur voor een osmotisch laxans boven een contactlaxans op basis van de dagelijkse praktijk in Nederland en vanwege het iets grotere risico op bijwerkingen, waaronder buikkrampen. De werkgroep is van mening dat macrogol en magnesiumhydroxide daarbij middel van eerste keus zijn. Middel van tweede keus is lactulose.

De werkgroep vindt het belangrijk dat de patiënt goed wordt geïnformeerd (zie hiervoor module '[Voorlichting](#)') en dat eventuele risicofactoren voor het ontstaan van obstipatie in kaart worden gebracht en zo mogelijk gecorrigeerd.

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



## Beleid bij symptomatische obstipatie

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Inleiding

De behandeling van symptomatische obstipatie bestaat uit behandeling van de oorzaak en/of symptomatische niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling (laxantia) en bij opioïdgeïnduceerde obstipatie ook opioïdantagonisten. Daarna komen behandeling van fecale impactie en behandeling van obstipatie in de stervensfase aan de orde.

## Behandeling van de oorzaak

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke oorzaakgerichte behandeling is geschikt voor symptomatische obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

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

- Hef een eventuele obstructie op (zie richtlijn '[Ileus](#)').
- Overweeg systemische therapie bij peritonitis carcinomatosa.
- Behandel bijkomende aandoeningen in het anorectale gebied (bijv. anusfissuur, hemorroïden, perianaal abces, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas).
- Pas medicatie aan:
  - Bij opioïden: overweeg staken van het opioïd of opioïdrotatie (met name naar fentanyl).
  - Overweeg het staken van andere medicijnen die aanleiding kunnen geven tot obstipatie. Denk daarbij aan:
    - middelen met anticholinerge (bij)werkingen zoals anticholinerge antihistaminica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, parkinsonmedicatie en oxybutynine) en
    - andere middelen die obstipatie kunnen veroorzaken, zoals serotonineheropnameremmers, anti-epileptica, bisfosfonaten, ijzer- en calciumpreparaten, calciumantagonisten, NSAID's, diuretica en aluminiumbevattende antacida.
  - Behandel elektrolytstoornissen (hypercalciëmie (zie richtlijn '[Hypercalciëmie](#)')).
  - Behandel hypothyreoïdie.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

De werkgroep is, conform de aanbeveling van de MASCC [Davies 2020] van mening dat de oorzaak van de obstipatie behandeld moet worden, mits dit haalbaar en zinvol is en gewenst door de patiënt. De effectiviteit van deze benadering is niet of nauwelijks systematisch onderzocht.

Bij behandeling van de oorzaak kan gedacht worden aan:

- opheffen van obstructie (zie richtlijn '[Ileus](#)' [IKNL 2018]);
- systemische therapie bij peritonitis carcinomatosa;
- behandeling van bijkomende aandoeningen in het rectale gebied (bijv. anusfissuur, hemorroïden, perianaal abces, rectocele, uterusprolaps, retentieblaas);
- aanpassing van medicatie:
  - bij gebruik van opioïden: staken van opioïden (indien mogelijk) of opioïdrotatie. Er zijn enige aanwijzingen dat opioïdrotatie leidt tot afname van bijwerkingen van opioïden, waaronder obstipatie [Dale 2011]. Opioïdrotatie wordt aanbevolen bij bijwerkingen van opioïden door de EAPC [Caraceni

2012] en door de richtlijnen 'Pijn bij patiënten met kanker' [IKNL 2019] en 'Pijn bij patiënten met gevorderde stadia van COPD en hartfalen' [IKNL 2019]. Daarbij bestaat een voorkeur voor een rotatie naar fentanyl, gezien de lagere kans op obstipatie [Clark 2004]. Als de patient al fentanyl gebruikt, wordt geroteerd naar morfine of oxycodon;

- bij andere medicatie: staken van andere medicatie (met name middelen met anticholinerge (bij)werkingen en serotonine-antagonisten), die aanleiding geeft tot obstipatie.
- behandeling van elektrolytstoornissen (hypercalciëmie (zie richtlijn 'Hypercalciemie' [IKNL 2010], hypokaliëmie);
- behandeling van hypothyreoïdie.

## Niet-medicamenteus

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij symptomatische obstipatie:

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

### Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

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

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

### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 280 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

### In- en exclusiecriteria

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

- Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical Trials (CCT's) en systematische reviews over RCT's en CCT's;
- Patiënten in de palliatieve fase met obstipatie (met of zonder behandeling met opioïden);

- De interventie bestaat uit een niet-medicamenteuze behandeling, gericht op behandeling van obstipatie;
- De controle interventie bestaat uit geen behandeling, placebo, of een andere behandeling;
- Tenminste één uitkomstmaat genoemd in de PICO is gerapporteerd.

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

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 67 referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn geen studies geïncludeerd. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van referenties toegelicht.

## Resultaten

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

## Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	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.
-------------------	---

## Overwegingen

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

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

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

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

Er wordt een vochtintake van 1,5-2 liter geadviseerd, mits haalbaar voor de patiënt in de palliatieve fase. Er zijn verschillende studies die weinig inname van vocht laten zien als een risicofactor voor obstipatie. Er zou gesteld kunnen worden dat inname van vocht enigszins preventief werkt, maar bij ernstige obstipatie zal alleen behandeling met toename van inname van vocht onvoldoende zijn [Boilesen 2017].

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

Abdominale massage kan leiden tot vermindering van obstipatie klachten en kan leiden tot meer darmbewegingen. Diverse gerandomiseerde studies laten een effect zien van abdominale massage op opioïdgeïnduceerde obstipatie [Yildirim 2019], postoperatieve obstipatie [Turan 2016], obstipatie bij de ziekte van Parkinson [McClurg 2016], patiënten op de intensive care [Dheghan 2018] en functionele obstipatie [Birimoglu

Okuy 2019, Lämås 2009]. De massage vindt in een rustige en veilige omgeving plaats. De patiënt ligt op bed. De patiënt ademt een paar keer diep om de ontspanning te verbeteren. De massage bestaat uit een hand- en buikmassage van respectievelijk 8 en 7 minuten om tactiele receptoren in de huid te stimuleren. De handmassage bestaat uit strijken en cirkelvormige bewegingen op de handrug, handpalm en vingers. Vervolgens wordt de buikmassage uitgevoerd. Bij de buikmassage worden zachte bewegingen met enige druk, zowel longitudinaal, transversaal en cirkelvormig in de richting van de dikke darm uitgevoerd. Het is van belang te zorgen voor een systematisch bewegingspatroon omdat herkenning bijdraagt aan een gevoel van ontspanning en veiligheid.

Meerdere complementaire behandelingen, zoals koele buikwassing, zijn mogelijk effectief. Deze zijn echter nog onvoldoende onderzocht.

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

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

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

## Behandeling met laxantia

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence based

### Aanbevelingen

- Indien niet-medicamenteuze/preventieve maatregelen ongewenst, niet haalbaar of niet effectief zijn: start met een osmotisch laxans, waarbij de voorkeur uitgaat naar macrogol, magnesiumhydroxide of lactulose. Maak een keuze op basis van de voorkeur van de patiënt en/of de arts.
- Informeer de patiënt dat er bij macrogol niet (noodzakelijk) meer gedronken hoeft te worden dan nodig is om het op te lossen (70 ml).
- Informeer de patiënt bij gebruik van magnesiumhydroxide dat deze tabletten voor de laxerende werking niet gekauwd hoeven te worden (voor het maagbeschermende effect is kauwen wel noodzakelijk).
- Indien macrogol en magnesiumhydroxide als onprettig ervaren worden, kan gekozen worden voor lactulose.
- Evalueer het effect elke 2-3 dagen, zo nodig eerder. Hoog bij onvoldoende effect zo nodig op tot de maximale dosering of combineer het met een contactlaxans.
- Overweeg bij ernstige obstipatie ondanks behandeling met een osmotisch laxans en een contactlaxans verwijzing naar een MDL-arts voor behandeling met linaclotide.
- Overweeg bisacodyl supp. in de volgende situaties:
  - als orale inname van een laxans niet mogelijk of niet gewenst is;
  - bij incontinentie voor ontlasting (bijv. bij een dwarslaesie);
  - bij zeer frequente defecatie bijvoorbeeld in geval van overloopdiarree.
- Overweeg een behandeling met linaclotide bij ernstige obstipatie ondanks behandeling met een osmotisch laxans en een contactlaxans. Vanwege de vergoedingsvoorwaarden is hiervoor een verwijzing naar een medisch specialist noodzakelijk.
- Overweeg eenmalig colonlavage met macrogol in hoge dosering, magnesiumsulfaat (bitterwater), picozwavelzuur/magnesiumoxide/citroenzuur of natrium-kalium/magnesiumsulfaat bij ernstige obstipatie, niet reagerend op oraal en rectaal toegediende laxantia.

Zie [Tabel 1 Medicatie bij obstipatie](#) voor de geadviseerde middelen en doseringen.

### Literatuurbespreking

#### Onderzoeksvraag 1

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

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

<b>P</b> Patiënten in de palliatieve fase met obstipatie die geen opioïden ontvangen
--

<b>I</b>	Laxantia (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide, lactulose, lactitol, magnesiumsulfaat, natriumfosfaat, bisacodyl, sennosiden, prucalopride, linaclotide, (micro-)klysma, natriumdocusaat)
<b>C</b>	Geen behandeling, placebo of ten opzichte van elkaar
<b>O</b>	Symptoomverlichting, patiënttevredenheid, bijwerkingen

## Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebellen 280 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

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

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

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

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 67 referenties geïnccludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst is een systematische review definitief geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van 66 referenties toegelicht.

## Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde een systematische review die voldeed aan de in- en exclusiecriteria [Candy 2015]. De review is onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn de kenmerken van de review, het risico op bias en de resultaten bondig beschreven. Een volledig overzicht van de karakteristieken van de geïnccludeerde studies is gegeven in bijlage 'Evidence tabellen'.

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

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

De studie gebruikte een cross-over design. Het is onduidelijk hoe lang de patiënten in totaal vervolgd zijn. De



studie heeft een hoog risico op bias. Het is niet duidelijk of een betrouwbare randomisatiemethode is gebruikt en of de allocatie van de behandeling geblindeerd was. Deelnemers en behandelaars waren niet geblindeerd voor de behandeling. Zesenzestig patiënten (56%) van de patiënten viel uit. Er werd geen intention-to-treat analyse gebruikt.

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

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

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

In de studie van Tarumi [2013] werd de toegevoegde waarde van docusaat aan de behandeling met senna onderzocht. De studie werd uitgevoerd in Canada. Er werden 74 patiënten geïnccludeerd. Patiënten hadden bijna allemaal kanker (95%) en werden gerekruteerd in hospices. Alle patiënten startten met of gebruikten reeds een opioïd (niet gespecificeerd).

De interventiegroep (n=35) ontving 2dd 100 mg docusaat. De controlegroep (n=39) ontving tweemaal daags een placebo. Beide groepen kregen één tot driemaal daags 1-3 x 8,6 mg senna. De behandeling duurde in beide groepen tien dagen.

De studie heeft een laag risico op bias. Er was een betrouwbare randomisatiemethode gebruikt en de studie werd dubbelblind uitgevoerd. Achttien patiënten vielen uit. De redenen voor uitval in de docusaat met senna-groep (10 patiënten) waren divers: niet kunnen slikken van de medicatie (2x), stoppen met inname van alle orale medicatie (3x), wens van de familie (2x), overlijden door andere oorzaken (2x) en verhuizing (1x). De redenen voor uitval in de placebo plus senna-groep (8 patiënten) waren: niet kunnen slikken van de medicatie (5x), medicatietoedieningsfout (1x), wens van de familie (1x) en verwijdering uit de studie om onbekende reden (1x).

## Beschrijving van de resultaten

### Co-danthrameer versus lactulose met senna

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

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

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

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

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

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

### **Magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine versus lactulose met senna**

Sykes [1991b] onderzocht lactulose gecombineerd met senna ten opzichte van magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine. De dosering werd aangepast aan de respons. De gemiddelde dosis magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine was 45 ml per dag (week 1) en 49 ml per dag (week 2) Voor senna met lactulose was dit 38 ml per dag (week 1) en 34 ml per dag (week 2). Patiënten wisselden na een week naar de andere behandelgroep.

De onderzoekers rapporteerden geen verschil in symptoomverlichting tussen beide groepen, ook niet in subgroepen met verschillende doseringen opioïden. In beide groepen hadden patiënten extra laxeremiddelen nodig. Een significant groter deel van de deelnemers had deze nodig tijdens het gebruik van senna met lactulose in vergelijking met magnesiumhydroxide met vloeibare paraffine. Er zijn geen kwantitatieve gegevens bekend.

In het algemeen was de patiënttevredenheid hoger in de lactulose met senna groep: 8/32 gaf de voorkeur aan magnesiumhydroxide plus vloeibare paraffine) versus 19/32 aan senna- en lactulosegroep. Ook beoordeelden patiënten hun obstipatie, diarree en hun darmfunctie positiever in de lactulose met senna-groep, maar dit verschil was niet statistisch significant.

Er was geen statistisch significant verschil in de rapportage van diarree. In beide groepen vond één deelnemer de behandeling ondraaglijk misselijkmakend. Een deelnemer, die senna met lactulose gebruikte, ervoer ernstige buikpijn.

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

### **Docusaat met senna versus placebo met senna**

Tarumi [2013] onderzocht de toegevoegde waarde van docusaat aan de behandeling met senna. Docusaat werd gedurende tien dagen gedoseerd op 100 mg tweemaal daags plus sennosides (1-3dd 8,6 mg p.o.). De placebobehandeling werd in gelijke frequentie aangeboden, tweemaal daags met sennosides (1-3dd 8,6 mg p.o.).

Er werd geen relatie gezien tussen de behandeling en de frequentie of het volume van de ontlasting. Het gemiddelde verschil in aantal stoelgangen tussen de docusaatgroep en de placebogroep was 0,05 (95% BI -0,09 tot 0,19; p=0,58). Het gemiddelde verschil in volume is niet gerapporteerd. 54,2% van de docusaatgroep had een groot (niet gedefinieerd) volume ontlasting versus 43,9% van de placebogroep; voor een intermediair volume, laag volume en een veegje ontlasting waren de percentages resp. 30,2% versus 31,2%, 12,3% versus 20,7% en 3,3% versus 4,2% (p=0,06).

Het type ontlasting verschilde wel tussen de groepen. Gemeten met de Bristol Stoelgang Schaal hadden meer deelnemers in de docusaat met senna-groep Type 3 ontlasting (worstvormig, scheuren in het oppervlak) en Type 6 (papperige ontlasting). In de placebogroep hadden meer deelnemers een Type 4 ontlasting (glad en zacht) en Type 5 (zachte klodders) (p=0,01).

Er werd geen significant verschil gevonden tussen de perceptie van patiënten van de moeilijkheid (noodzaak om te persen) of volledigheid (gevoel van volledige evacuatie) van de defecatie. In de docusaatgroep werd de stoelgang

door 32,5% (13/40) als moeilijk ervaren. In de placebogroep was dat 25,0% (14/56;  $p=0,57$ ). T.a.v. gevoel van volledige evacuatie waren de percentages resp. 73,5% en 78,6% ( $p=0,77$ ).

Patiënttevredenheid werd niet onderzocht.

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd.

De bewijskracht start als hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. De bewijskracht met een niveau verlaagd vanwege het hoge aantal patiënten dat uitviel (methodologische beperkingen). Daarnaast is de bewijskracht ook met een niveau verlaagd vanwege onnauwkeurigheid. De patiëntengroep was klein en de betrouwbaarheidsintervallen breed. Daardoor kan geen precieze schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op laag.

## Onderzoeksvraag 2

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. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het verschil in bijwerkingen tussen lactulose en lactitol (importal) en macrogol bij patiënten met obstipatie?

<b>P</b>	Patiënten met obstipatie
<b>I</b>	Lactulose
<b>C</b>	Lactitol, macrogol
<b>O</b>	Bijwerkingen

## Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 24 maart 2021 is in de databases Medline en Embase gezocht naar systematische reviews, RCT's, CCT's en observationeel onderzoek. De zoekactie leverde na ontdubbelen 158 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 6.

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

- Systematische reviews, (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek of observationeel onderzoek;
- Vergelijkend onderzoek;
- Volwassen patiënten (>18 jaar) met obstipatie;
- Er wordt een vergelijking gemaakt tussen tenminste twee van de drie genoemde medicijnen;
- De uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

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 'Zoekverantwoording' is de reden voor exclusie van de overige 5 studies toegelicht.

## Beschrijving van de studies

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag zijn twee systematische reviews [Lee-Robichaud 2010; Mueller-Lissner 2010] en een RCT [Chassagne 2017] gevonden.

Hieronder zijn de kenmerken van de geïncludeerde studies, het risico op bias en de resultaten bondig beschreven. Een volledig overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies is gegeven in bijlage 'Evidence tabellen'.

## Systematische review

Lee-Robichaud et al. [2010] voerden een systematische review uit waarin zij het effect van lactulose afzetten tegen macrogol bij de behandeling van chronische obstipatie en obstipatie met fecale impactie. Zij includeerden tien RCT's, waar gezamenlijk 868 patiënten zijn onderzocht. Het betrof 322 volwassen patiënten en 546 kinderen met obstipatie. De studies waarin kinderen werden onderzocht worden hier verder niet besproken, omdat deze studies niet aan de inclusiecriteria voldoen [Candy 2006, Dupont 2005, Voskuil 2004]. Vijf studies uit de review van Lee-Robichaud onderzochten bijwerkingen [Attar 1999, Bouhnik 2004, Freedman 1997, Wang 2007, Zhang 2003]. De studie van Zhang was echter in het Chinees gepubliceerd. Zodoende zijn deze uitkomsten niet meegenomen. Mueller-Lissner et al. [2010] voerden een systematische review uit waarin het effect van niet-medicamenteuze interventies, verschillende soorten laxeremiddelen, prostaglandinederivaten en 5-HT4-agonisten werden onderzocht bij volwassenen met idiopathische chronische obstipatie [Mueller-Lissner and Wald 2010]. Ze includeerden in totaal 51 studies, waaronder twee RCT's waarin lactitol en lactulose zijn vergeleken.

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

## Risk of bias

De systematische review van Lee-Robichaud et al. heeft een laag risico op bias. Er is een valide procedure gebruikt om literatuur te identificeren, te selecteren en om de data te extraheren.

De RCT's die geïnccludeerd zijn in de review van Lee-Robichaud et al. [2010] hadden allen op een RCT na [Freedman 1997] meerdere beperkingen. De randomisatie en/of allocatie van de toewijzing waren onvolledig beschreven waardoor het niet duidelijk is of er valide procedures zijn gebruikt. Twee RCT's waren niet dubbelblind uitgevoerd [Attar 1999, Bouhnik 2004]. In een studie was sprake van hoge uitval van studiedeelnemers [Wang 2007] en in drie studies was er mogelijk sprake of onduidelijkheid over selectief rapporteren van uitkomsten [Attar 1999, Bouhnik 2004, Wang 2007].

De review van Mueller-Lissner et al. heeft een hoog risico op bias [Mueller-Lissner 2010]. Er staat niet beschreven hoeveel artikelen de zoekstrategie opleverde, op welke manier selectie en data-extractie hebben plaatsgevonden, de geïnccludeerde studies staan niet in detail omschreven en er heeft geen risk of bias beoordeling van de geïnccludeerde studies plaatsgevonden.

De RCT van Chassagne et al. heeft een laag risico op bias [Chassagne 2017]. De studie was geblindeerd en er werd een ITT analyse uitgevoerd. De enige beperking was de gebruikte randomisatiemethode, waarbij gebruik werd gemaakt van een vooropgestelde lijst, die in het beheer was van de sponsor.

## Beschrijving van de resultaten

### Lactulose versus macrogol

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

Bouhnik et al. [2004] rapporteerden bij acht patiënten in de lactulosegroep en vijf in de macrogolgroep gezamenlijk 17 bijwerkingen ( $p=0,39$ ). Tijdens het onderzoek werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. Het aantal voortijdige studiebeëindigingen was vergelijkbaar in beide groepen (drie in de macrogolgroep en vier in de lactulosegroep). Ze waren allemaal het gevolg van bijwerkingen, zoals buikpijn of een opgezette buik.

Freedman et al. [1997] vonden geen verschil in ernstige buikkrampen tussen de twee behandelgroepen. In beide groepen vielen er geen patiënten uit vanwege bijwerkingen.

Wang et al. [2007] vonden geen ernstige bijwerkingen of afwijkingen bij laboratoriumonderzoek en lichamelijk onderzoek in beide groepen.

In de RCT van Chassagne [2017] werd een niet-significant verschil in het optreden van bijwerkingen gevonden tussen beide laxeremiddelen [Chassagne 2017]. 11,8% in de lactulosegroep en 16,9% in de macrogolgroep rapporteerde een behandeling-gerelateerde bijwerking ( $p=0,25$ ), voornamelijk diarree en buikpijn.

De resultaten zijn afkomstig uit RCT's. Zodoende begon de bewijskracht hoog. Het bewijs is afkomstig van patiënten die geen palliatieve zorg krijgen (indirectheid). Daarnaast is de bewijskracht verlaagd vanwege het hoge

risico op bias. De bewijskracht is ook verlaagd vanwege het lage aantal events (onnauwkeurigheid) en klinische heterogeniteit in de bijwerkingen. Zodoende kwam de bewijskracht uit op zeer laag.

### Lactitol versus lactulose

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

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

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

## Conclusies

### Onderzoeksvraag 1

#### Co-danthrameer met poloxameer versus lactulose met senna

<b>Ze er laag</b>	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]
<b>Geen GRADE</b>	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.
<b>Ze er laag</b>	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]

#### Magnesiumhydroxide met vloeibaar paraffine versus lactulose met senna

<b>Ze er laag</b>	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]
<b>Ze er laag</b>	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]

<b>Zeer laag</b>	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]
------------------	--

### Docusaat met senna versus placebo met senna

<b>Laag</b>	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met docusaat met senna niet effectiever is dan een placebo met senna in het behandelen van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase die behandeld worden met opioïden. [Tarumi 2013]
<b>Geen GRADE</b>	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.
<b>Geen GRADE</b>	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.

### Onderzoeksvraag 2

<b>Zeer laag</b>	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, Bouhnik 2004, Freedman 1997, Wang 2007, Chassagne 2007]
<b>Zeer laag</b>	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]

### Overwegingen

Er is nauwelijks onderzoek verricht naar de effectiviteit van laxantia bij de behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. De middelen die in de beschreven studies zijn onderzocht zijn deels niet beschikbaar in Nederland (co-danthrameer) of alleen verkrijgbaar als klysma (docusaat). Op basis van de besproken studies kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek laxans. Aanbevelingen moeten dan ook worden gedaan op basis van klinische ervaring en onderzoek bij patiënten met obstipatie door andere oorzaken.

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

Laxantia worden verdeeld in de volgende groepen (zie ook [Tabel 1 'medicamenten bij obstipatie'](#)):

- Osmotische laxantia
  - Oraal: macrogol (al dan niet in combinatie met elektrolyten), magnesiumhydroxide, lactulose, lactitol, natriumsulfaat, magnesiumsulfaat (bitterwater);
  - Rectaal: natriumfosfaat;

- Contactlaxantia
  - Oraal: bisacodyl, senna, sennosiden A+B;
  - Rectaal: bisacodyl;
- Volumevergrotende middelen
  - Oraal: plantago ovata, sterculiagom (besproken bij niet-medicamenteuze interventies);
- Emollientia
  - Rectaal: natriumlaurylsulfoacetaat, natriumdocusaat;
- Overige middelen
  - Oraal: linaclotide, prucalopride.

## Osmotische laxantia

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

De effectiviteit van macrogol versus lactulose bij chronische obstipatie en obstipatie met fecale impactie werd beschreven in een meta-analyse waarin 10 RCT's met gezamenlijk 868 patiënten werden geïncludeerd, zowel kinderen als volwassenen [Lee-Robichaud 2010]. De gepoolde resultaten van twee studies met volwassen patiënten (n=92) liet een voordeel van macrogol ten opzichte van lactulose zien wat betreft de frequentie van ontlasting (mean difference 0,28, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,10-0,45). Ook wat betreft de consistentie van de ontlasting, vermindering van buikpijn en gebruik van aanvullende laxantia was er een voordeel van macrogol ten opzichte van lactulose. In de review van Mueller-Lissner [2010] werden geen aanvullende studies besproken die macrogol vergeleken met lactulose bij volwassenen.

Chassagne et al. voerden een RCT uit onder 246 patiënten met een leeftijd van boven de 70 jaar met chronische obstipatie volgens de Rome I criteria [Chassagne 2017], waarbij macrogol 4000 vergeleken werd met lactulose 10 gram per dag gedurende 6 maanden. Het betrof een kwetsbare groep patiënten die deels in instellingen woonden. Na start van behandeling nam de frequentie van ontlasting bij ongeveer 75% van de patiënten in beide groepen toe, waarbij de frequentie van de ontlasting steeds hoger was in de macrogol 4000 groep (gemiddelde frequentie 7-7,3/week in de macrogol 4000 groep versus 5,5-6,2/ week in de lactulose groep. In beide groepen was minder sprake van fecale incontinentie, moeite met defecatie en gevoel van incomplete lediging. 11,8% van de patiënten in de lactulose groep en 16,9% in de macrogolgroep rapporteerde een behandeling-gerelateerde bijwerking (p=0,25), voornamelijk diarree en buikpijn.

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

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

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

In een tweede prospectieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in vier centra in Japan werd de effectiviteit van senna (1 g/dag), magnesiumoxide (1,5 g/dag) en placebo op de symptomlast onderzocht bij 90 patiënten met chronische idiopathische obstipatie [Mbrishita 2021]. Symptomlast werd geëvalueerd middels een

door de auteurs zelfontworpen vragenlijst. De resultaten van deze studie lieten zien dat bij gebruik van zowel senna als magnesiumoxide er sprake was van een significant verminderde symptoomlast ten opzichte van placebo (percentage patiënten met verminderde symptoomlast respectievelijk 69,2%, 69,3% en 11,7%,  $p < 0,001$ ). Patiënten die senna of magnesiumoxide gebruikten hadden een hogere defecatiefrequentie en betere kwaliteit van leven ten opzichte van de placebogroep.

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

## Contactlaxantia

Contactlaxantia bevorderen de motiliteit door prikkeling van het slijmvlies. Hierdoor kunnen ze ook buikkrampen geven. Het meest bekende contactlaxans is bisacodyl. Sennosiden A+B zijn een alternatief. Hiermee is veel ervaring in de klinische praktijk. De effectiviteit van bisacodyl bij de behandeling van chronische obstipatie is onderzocht in een multicenter, dubbelblinde gerandomiseerde studie, waarbij 368 patiënten met chronische obstipatie volgens de Rome III criteria gerandomiseerd werden naar ofwel bisacodyl per os (10 mg per dag) ofwel placebo gedurende vier weken [Kamm 2011]. Bij aanvang rapporteerden patiënten in beide groepen gemiddeld 1,1 complete spontane defecaties per week. Aan het einde van de behandeling hadden patiënten in de bisacodylgroep significant meer complete spontane defecaties per week vergeleken met de placebogroep (gemiddeld 5,2 versus 1,9). Bisacodyl was ook superieur aan placebo met betrekking tot scores voor kwaliteit van leven, gemeten met behulp van de PAQ-QOL vragenlijst. Over het algemeen werd bisacodyl goed verdragen, hoewel diarree en buikpijn vaker voorkwamen in de bisacodylgroep in vergelijking met de placebogroep (respectievelijk 53 versus 2 procent en 25 versus 3 procent). Er is geen overtuigend bewijs dat chronisch gebruik van stimulerende laxeermiddelen structurele of functionele beschadiging van de dikke darm veroorzaakt. Dit laatste zal in de palliatieve fase vaak ook niet relevant zijn.

## Volumevergroterende laxantia

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

## Reservemiddelen

In de richtlijn van de MASCC [Davies 2020] wordt beschreven dat wanneer er ondanks inzet van niet-medicamenteuze interventies en gebruik van conventionele laxantia sprake blijft van obstipatie behandeling met linaclotide, prucalopride of lubiprostone kan worden overwogen.

Linaclotide is een guanylaatcyclase-C-receptoragonist met een visceraal analgetische en secretoire werking. Hierdoor wordt de ontlasting zachter en neemt ook de ontlastingsfrequentie toe. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft linaclotide goedgekeurd voor de behandeling van obstipatie bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom. Er zijn geen studies naar de effectiviteit van linaclotide bij behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. Ook zijn er geen studies die behandeling met linaclotide vergelijken met andere laxantia. Wel is de effectiviteit en veiligheid van linaclotide voor de behandeling van opioïd-gerelateerde obstipatie onderzocht in een multicenter, fase 2 studie bij volwassen patiënten met chronische, niet-oncologische pijn [Brenner 2010]. Deze patiënten waren gemiddeld 53 jaar oud (SD 10,1) en gebruikten gemiddeld een dosering opioïden die vergelijkbaar was met 98 mg morfine (SD 101,8, morphine-equivalent dose). Er werden 254 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met linaclotide 145 ug (n=87), linaclotide 290 ug (n=88) of placebo (n=79) eenmaal daags. Ten opzichte van de baselineperiode nam in acht weken behandeling de frequentie van het aantal maal spontane ontlasting per week toe met 2,9 in de groep patiënten die 145 ug linaclotide gebruikten en 3,5 in de groep patiënten die 290 ug linaclotide gebruikten, versus 1,9 in de placebo groep. Dit ging gepaard met een zachtere consistentie van de ontlasting, gemeten met behulp van de Bristol Stoelgang Schaal. Na 6-8 weken gaven patiënten die behandeld werden met linaclotide 145 ug, linaclotide 290 ug of placebo in respectievelijk 51,7%, 54,0% en 33,3% van de gevallen in een vragenlijst aan dat zij voldoende symptoomcontrole ervaarden. De



belangrijkste bijwerking was diarree. Hierdoor stopte 11% van de patiënten die 145 ug linaclotide gebruikten en 5,7% van de patiënten die linaclotide 290 ug gebruikten met de medicatie, tegenover 1,3% van de patiënten in de placebo groep. De werkgroep is van mening dat gebruik van linaclotide kan worden overwogen als behandeling met conventionele laxantia faalt. Hierbij moet in aanmerking worden genomen dat gezien de vaak multifactoriële origine van obstipatie in de palliatieve fase de effectiviteit van linaclotide in deze populatie minder zou kunnen zijn. Daarnaast zouden de bijwerkingen in deze populatie van kwetsbare, vaak oudere patiënten meer frequent kunnen zijn dan in de beschreven studiegroep. Aan het gebruik van linaclotide zijn voorwaarden verbonden, waarbij het middel moet worden voorgeschreven voor een medisch specialist.

Prucalopride is een selectieve serotonine-5-HT<sub>4</sub>-receptor agonist met gastro-intestinale prokinetische activiteit en is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij volwassenen die onvoldoende reageert op behandeling met conventionele laxantia [Prichard 2018]. Er zijn geen studies naar de effectiviteit van prucalopride bij de behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. Omdat prucalopride niet vergoed wordt door de zorgverzekeraar wordt het niet geadviseerd.

Lubiprostone is in Nederland niet verkrijgbaar.

## Conclusie

Bij gebrek aan goed onderzoek moeten aanbevelingen over behandeling van laxantia bij obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase worden gedaan op basis van de klinische praktijk en onderzoek bij obstipatie door andere oorzaken. Een Canadese consensusgroep [Librach 2010] en de richtlijn van de ESMO [Larkin 2018] spreken geen duidelijke voorkeur uit. De richtlijn van de ESMO [Davies 2020] noemt macrogol/elektrolyten als eerste keuze. De werkgroep is van mening dat een osmotisch laxans de eerste keuze is bij de behandeling van obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase. Op basis van effectiviteit bij chronische/functionele obstipatie is er een voorkeur voor macrogol (al dan niet met elektrolyten) boven lactulose [Lee-Robichaud 2010]. Er zijn geen verschillen in bijwerkingen (zie conclusies literatuuronderzoek).

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

Er kan bij macrogol (al dan niet met elektrolyten) geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek preparaat. De smaak kan een probleem zijn. Bij macrogol zijn er meerdere preparaten, die verschillen qua smaak; bovendien kunnen sommige preparaten in combinatie met yoghurt of sinaasappelsap worden gegeven. In de praktijk wordt vaak gedacht dat een goede vochtinname een voorwaarde is voor het gebruik van macrogol. Dit is echter een misvatting: er is niet meer vocht noodzakelijk dan nodig is voor het oplossen van de macrogol (70 ml).

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

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

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

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

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

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

# Behandeling met opioïdantagonisten

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

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

## Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

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

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

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

### Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 6 november 2020 is in de databases Medline, Embase, Cinahl en de Cochrane Library gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdebelen 280 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

### In- en exclusiecriteria

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

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

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

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 67 referenties geïnccludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst is een systematische review definitief geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 6 is de reden voor exclusie van 66 referenties toegelicht.

## Resultaten

### Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde een systematische review die voldeed aan de in- en exclusiecriteria [Candy 2018]. Er werden geen studies geïdentificeerd die aan de inclusiecriteria voldeden en gepubliceerd zijn na de zoekdatum van de review van Candy [2018]. De review is onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn de kenmerken van de review, het risico op bias en de resultaten bondig beschreven. Een volledig overzicht van de karakteristieken van de geïnccludeerde studies is gegeven in bijlage 'Evidence tabellen'.

De systematische review van Candy [2018] onderzocht het effect van opioïdantagonisten bij patiënten in de palliatieve fase en patiënten met kanker die opioïden gebruikten en obstipatie hadden. Ze keken onder andere naar het effect op de stoelgang, pijn en bijwerkingen. De onderzoekers vonden acht RCT's die tezamen 1022 patiënten randomiseerden. De studies onderzochten in totaal drie verschillende opioïdantagonisten: naldemedine (oraal), naloxon (oraal) en methylnaltrexon (subcutaan).

De review van Candy [2018] heeft een laag risico op bias. De methoden werden gedetailleerd beschreven en er werd volgens de richtlijnen gewerkt. In de interpretatie van de resultaten werd er rekening gehouden met de risk of bias in de individuele studies en eventuele heterogeniteit. Het enige minpunt was dat data-extractie niet door twee onafhankelijke onderzoekers werd uitgevoerd. In plaats daarvan werd de extractie door een tweede onderzoeker gecontroleerd.

### Beschrijving van de resultaten

#### Naldemedine versus placebo

In de studie van Katakami [2017] werden verschillende doseringen van naldemedine vergeleken met het gebruik van een placebo.

De studie includeerde 227 patiënten met kanker met obstipatie ondanks regulier laxantiagebruik, die tenminste twee weken een opioïd gebruikten in een stabiele dosering. Naldemedine werd gedurende twee weken gegeven, gedoseerd op 0,1 mg, 0,2 mg of 0,4 mg per dag, ongeacht het ziektestadium.

#### Effectiviteit

Het aantal patiënten met spontane stoelgang gedurende twee weken van behandeling was hoger na behandeling met naldemedine (71,1% versus 34,4%, RR=1,93; 95% BI 1,36 tot 2,74). Een lage dosering (0,1 mg) gaf minder spontane stoelgang dan een hogere dosering (0,2 mg of 0,4 mg). Er werd geen effect gevonden van naldemedine op onthoudingsverschijnselen vergeleken met placebo.

#### Patiënttevredenheid

Patiënttevredenheid werd niet onderzocht.

#### Bijwerkingen

Er waren vier ernstige bijwerkingen in de naldemedine-groep: gastro-intestinale bloeding (bij gebruik van 0,1 mg), pneumonie, bloedarmoede en asthenie (allen bij gebruik van 0,4 mg). Een deelnemer stierf ten gevolge van

kanker aan de galwegen. De onderzoeker was van mening dat het overlijden geen verband hield met interventie. Vier van de ernstige bijwerkingen kwamen voor bij de hoogste dosis (0,4 mg). Analyse van overige bijwerkingen wijst uit dat patiënten in de naldemedine-groep meer bijwerkingen ondervonden dan de placebogroep (44,3% versus 26%, RR=1,36; 95% BI 1,04 tot 1,79). Dit betrof voornamelijk diarree.

#### **GRADE evidence profiel**

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

#### **Naloxon versus placebo**

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

#### **Effectiviteit**

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

#### **Patiënttevredenheid**

Patiënttevredenheid werd niet onderzocht.

#### **Bijwerkingen**

Er waren geen (ernstige) bijwerkingen.

#### **GRADE evidence profiel**

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

#### **Oxycodon/naloxon tabletten met langdurige afgifte versus oxycodon tabletten met langdurige afgifte**

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

### Effectiviteit

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

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

### Patiënttevredenheid

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

### Bijwerkingen

In de studie van Ahmedzai [2012] overleden negen patiënten in beide studiearmen. In de studie van Dupoiron [2017] overleed een patiënt in de interventiegroep en drie patiënten in de controlegroep.

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

### GRADE evidence profiel

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

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

### Methylnaltrexon (verschillende dosering) versus placebo

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

### Effectiviteit

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

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

vergeleken met 15% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ).

In twee studies werd gekeken naar verschillende doseringen van methylnaltrexon [Portenoy 2008, Slatkin 2009]. Zij vonden geen significant verschil tussen hoge en lage doseringen in ontlasting 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 1,42 respectievelijk).

#### Patiënttevredenheid

Patiënttevredenheid werd in alle drie de studies niet onderzocht.

#### Bijwerkingen

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

#### GRADE evidence profiel

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

De bewijskracht voor bijwerkingen is verlaagd vanwege onnauwkeurigheid. De betrouwbaarheidsintervallen waren breed. Daardoor kan geen precieze schatting van het effect worden gegeven. De bewijskracht kwam uit op laag.

## Conclusies

### Naldemedine versus placebo

<b>Redelijk</b>	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]
<b>Geen GRADE</b>	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.
<b>Laag</b>	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]

### Naloxon versus placebo

<b>Zeer laag</b>	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]
------------------	--

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

<b>Redelijk</b>	Het is waarschijnlijk dat behandeling met oxycodon/naloxon minder obstipatie geeft dan alleen oxycodon bij patiënten met kanker. [Ahmedzai 2012, Dupoirion 2017]
<b>Geen GRADE</b>	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.
<b>Zeer laag</b>	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]

## Methylnaltrexon versus placebo

<b>Redelijk</b>	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]
<b>Geen GRADE</b>	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.
<b>Laag</b>	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]

## Overwegingen

Perifeer werkende  $\mu$ -opioïde receptorantagonisten (Peripherally Acting  $\mu$ Opioid Receptor Antagonists - PAMORA, verder opioïdantagonisten genoemd) hebben prokinetische eigenschappen doordat ze de remmende effecten van  $\mu$ -opioïde analgetica op de motiliteit van het maag-darmstelsel omkeren. Opioïdantagonisten zijn effectief bij de behandeling van opioïdgeïnduceerde chronische obstipatie en hebben geen rol in de behandeling van obstipatie die niet gerelateerd is aan opioïden. Ze remmen de perifere effecten van  $\mu$ -opioïde analgetica op de darmfuncties, zoals verminderde gastro-intestinale motiliteit en secretie en verhoogde vochtabsorptie. Echte opioïdantagonisten (bijv. naloxon, methylnaltrexon, naloxegol, naldemedine) passeren de bloed-hersenbarrière niet en zijn effectief bij de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie zonder de centrale analgetische effecten te beïnvloeden [Ford 2013].

Bij opioïdgeïnduceerde obstipatie ondanks adequaat gebruik van laxantia wordt opioïdrotatie overwogen (zie module '[Behandeling van de oorzaak](#)'). Daarbij bestaat er een voorkeur om te roteren naar fentanyl vanwege de lagere kans op obstipatie [Clark 2004].



Alternatief is behandeling met een opioïdantagonist. De bij het literatuuronderzoek besproken RCT's laten meerwaarde zien van alle bovengenoemde opioïdantagonisten ten opzichte van placebo bij patiënten met opioïdgeïnduceerde obstipatie ondanks behandeling met laxantia. Er zijn geen studies die opioïdantagonisten vergelijken met laxantia bij de start van de behandeling. Vooralsnog is er alleen een plaats voor opioïdantagonisten bij falen van reguliere laxantia.

Een Delphi consensus [Sarrío 2021], een Italiaanse consensusbijeenkomst [De Giorgio 2021], verschillende systematische reviews [ALMouaalamy 2021, Kumar 2014, Sarrío 2021] en de richtlijnen van de ESMO [Larkin 2018] en de ESMO [Davies 2020] adviseren een opioïdantagonist bij onvoldoende effect van laxantia bij gebruik van opioïden.

Naldemedine is geregistreerd door de EMA in februari 2019, maar (nog) niet verkrijgbaar in Nederland en wordt daarom niet verder besproken.

Oxycodon/naloxon tabletten lijken een voordeel te hebben ten aanzien van obstipatie ten opzichte van oxycodon alleen.

Oxycodon/naloxon is in Nederland geregistreerd maar wordt niet vergoed. Het middel wordt daarom niet aanbevolen.

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 opioïdgeïnduceerde obstipatie 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 laxemiddelen binnen 24 uur) [Sridharan 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 opioïdgeïnduceerde obstipatie; 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 laxermiddelen 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 opioïdgeïnduceerde obstipatie, 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.

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

De werkgroep is verder van mening dat kortdurende behandeling met methylnaltrexon geïndiceerd is bij behandeling van fecale impactie door opioïdgebruik ondanks behandeling met laxantia (zie module '[Behandeling van fecale impactie](#)').

Tabel 1: medicamenten bij obstipatie

# Behandeling fecale impactie

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: consensus-based

### Aanbeveling

Bij fecale impactie:

- Verwijder de feces manueel, of
- Geef een natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/sorbitol-klyisma, bij onvoldoende effect gevolgd door een natriumfosfaat-klyisma, 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).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

In sommige gevallen treedt fecale impactie op: indikking van harde ontlasting, meestal in het rectum. Soms gebeurt dat onder behandeling met opioïden en/of ondanks behandeling met orale of rectale laxantia. Fecale impactie geeft vaak klachten en er is een verhoogd risico op een ileus [Hussain 2014].

### Literatuuronderzoek

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Bij fecale impactie kunnen digitale verwijdering van feces, behandeling met klysmata, hoge doseringen macrogol/elektrolyten en/of (bij opioïdgeïnduceerde fecale impactie) opioïdantagonisten worden overwogen [Hussain 2014].

Bij ernstige fecale impactie kunnen feces manueel worden verwijderd door een arts of verpleegkundige [Peate 2016].

Er is niet of nauwelijks onderzoek verricht naar de effectiviteit van klysmata bij fecale impactie. De aanbevelingen zijn gebaseerd op ervaring in de praktijk. Natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/sorbitol (Microlax), natriumfosfaat, docusaat/glycerol en docusaat/sorbitol worden het meest toegepast. Omdat klysmata's gezien worden als een meer invasieve behandeling worden deze pas geadviseerd wanneer orale medicatie onvoldoende effect heeft. Bij vermoeden op fecale impactie met overloopdiarree of een vol rectumampul bij rectaal toucher is te overwegen deze behandeling eerder in te zetten. Zelf-toegediende klysmata's in kleine hoeveelheden (bijvoorbeeld natriumlaurylsulfo-acetaat/natriumcitraat/sorbitolklyisma) zijn vaak voldoende. Klinisch toegediend groter volumeklysmata's zoals een natriumfosfaat-klyisma moeten worden toegediend door een ervaren gezondheidswerker. Eventueel kan voorafgaande aan het natriumfosfaat-klyisma een natriumdocusaatklyisma

worden gegeven. Het gebruik van klysmas brengt wel risico's met zich mee; zoals een perforatie van de darmwand, rectale mucosale schade en bacteriëmie. Patiënten op therapeutische of profylactische antistolling of patiënten met stollings- en bloedplaatjesstoornissen lopen risico op bloedingscomplicaties of intramuraal hematomen [Larkin 2018].

De richtlijn van de ESMO [Larkin 2018] adviseert klysmata bij aanwezigheid van ontlasting in het rectum of colon descendens, niet reagerend op andere behandelingen. De richtlijn van de MASCC [Davies 2020] adviseert klysmata als oraal toegediende laxantia geen effect hebben na een paar dagen.

Macrogol/elektrolyten in een dosering tot 6-8 sachets/dag is geregistreerd voor de behandeling van fecale impactie. Onderzoek hiernaar is vrijwel uitsluitend verricht bij kinderen [Minguez 2016]. Chen [2005] onderzocht het effect bij 56 volwassenen met fecale impactie. Vijftig patiënten (89,3%) hadden een response, waarvan 39 compleet. De respons trad op binnen een dag. Hoe de effectiviteit van hoge doseringen macrogol/elektrolyten zich hierbij verhoudt tot die van een klysmas is niet bekend.

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

## Behandeling in de stervensfase

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wanneer moet obstipatie in de stervensfase behandeld worden?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- 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.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

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

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

#### Literatuuronderzoek

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Een onderzoek bij 92 patiënten, die waren opgenomen in een palliatieve zorgunit in Australië liet zien dat de mediane tijd tot overlijden na de laatste defecatie 3,8 dagen bedroeg [Clark 2012]. Het maakte niet uit of de patiënten laxantia gebruikten of niet en het maakte ook niet uit of laxantia eerder gestaakt waren of niet. Bij patiënten die gestart waren met het Zorgpad Stervensfase bedroeg de mediane duur tot overlijden 4,3 dagen [Rietjens 2008]. Een ander onderzoek bij 211 patiënten in dezelfde palliatieve zorgunit liet zien dat 75% van de patiënten in de stervensfase (mediane duur tot overlijden 5 dagen) geen defecatie had [Clark 2012]. Het mediane aantal defecaties in deze fase was 2,39. Er was geen relatie tussen het aantal voorgeschreven laxantia en het aantal defecaties. In geen van beide studies werden data gerapporteerd over klachten als gevolg van obstipatie.

Beide onderzoeken laten zien dat defecatie in de stervensfase zelden of niet optreedt en dat het gebruik van laxantia weinig invloed blijkt te hebben op het optreden van defecatie.

Er zijn geen data over klachten als gevolg van obstipatie in de stervensfase, maar op grond van klinische ervaring is het aannemelijk dat obstipatie in deze fase zelden gepaard gaat met klachten.

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

## Referenties

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL

Agachan F (1996)

Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(6):681-5.

Agra Y (1998)

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

Ahmedzai SH (2015)

Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, Pakosz A, Lomax M, Duerr H, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):823-30.

Ahmedzai SH (2012)

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. *Palliative Med*. 2012;26(1):50-60.

Akihiro Tokoro (2019)

Akihiro Tokoro, Hisao Imai, Soichi Fumita, Toshiyuki Harada, Toshio Noriyuki, Makio Gamoh, Yusaku Akashi, Hiroki Sato, Yoshiyuki Kizawa. Incidence of opioid-induced constipation in Japanese patients with cancer pain: A prospective observational cohort study. *Cancer Med* 2019 Aug;8(10):4883-4891.

ALMbualamy N (2021)

ALMbualamy N. Opioid-Induced Constipation in Advanced Cancer Patients. *Cureus*. 2021;13(4):e14386.

Argoff CE (2015)

Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, Gudin J, Lembo A, Stanos SP, Webster LR. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. *Pain Med*. 2015 Dec;16(12):2324-37

Attar A (1999)

Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, Aix 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.

Baan van der FH (2020)

Baan van der FH, Koldenhof JJ, de Nijs EJ, Ehteld MA, Zweers D, Hesselmann GM, et al. Validation of the Dutch version of the Edmonton Symptom Assessment System. *Cancer Med*. 2020;9(17):6111-21.

Bharucha AE (2020)

Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158:1232-1249.

Birimoglu Okuyan C (2019)

Birimoglu Okuyan C, Bilgili N. Effect of abdominal massage on constipation and quality of life in older adults: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2019 Dec;47:102219.

Boilesen SN (2017)

Boilesen SN, Tahan S, Dias FC, Melli LCFL, de Morais MB. Water and fluid intake in the prevention and treatment of functional constipation in children and adolescents: is there evidence? *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(4):320-327.

Bouhnik Y (2004)

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 (2020)

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.

Bull J (2005)

Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylalntrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med*. 2005.105;18(7):593-600.

Candy B (2015)

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

Candy B (2018)

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;6(6):CD006332.

Candy DC (2006)

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.

Caraceni A (2012)

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68.

Chassagne P (2017)

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.

Chen CC (2005)

Chen CC, Su MY, Tung SY, Chang FY, Wong JM, Geraint M. Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr Med Res Opin*. 2005 Oct;21(10):1595-602.

Chey WD (2014)

Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2387-96.

Clark AJ (2004)

Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep;20(9):1419-28.

Clark K (2012)

Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care population. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2012;43(6):993-1000.

Clark K (2013)

Clark K, Currow DC. Constipation in palliative care: What do we use as definitions and outcome measures? *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(4):753-62.

Clark K (2016)

Clark K, Lam LT, Talley NJ, Quinn J, Blight A, Byfieldt N, et al. Assessing the Presence and Severity of Constipation



with Plain Radiographs in Constipated Palliative Care Patients. *J Palliat Med.* 2016;19(6):617–21.

Cobo Dols M (2021)

Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón-Gutiérrez L, et al.: One-year efficacy and safety of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: KYONAL study. *BMJ Support Palliat Care.* 2021

Coffin B (2011)

Coffin B, Caussé C. Constipation assessment scales in adults: A literature review including the new Bowel Function Index. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(5):601-13.

Cowlam S (2008)

Cowlam S, Vinayagam R, Khan U, Marsden S, Minty I, Moncur P, Bain I, Yiannakou YJ. Blinded comparison of faecal loading on plain radiography versus radio-opaque marker transit studies in the assessment of constipation. *Clin Radiol.* 2008 Dec;63(12):1326-31.

Dale O (2011)

Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):494-503.

Davies A (2020)

Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2020 Jan;28(1):23-33.

De Giorgio R (2021)

De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari ES, Caraceni A, Odetti P, Giusti R, Marinangeli F, Pinto C. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. *Adv Ther.* 2021 Jul;38(7):3589-3621.

Dehghan M (2018)

Dehghan M, Fatehi Poor A, Mehdipoor R, Ahmadinejad M. Does abdominal massage improve gastrointestinal functions of intensive care patients with an endotracheal tube?: A randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2018 Feb;30:122-128.

Dhingra L (2013)

Dhingra L, Shuk E, Grossman B, Strada A, Wald E, Portenoy A, et al. A qualitative study to explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in cancer patients with advanced disease. *Palliat Med.* 2013;27(5):447–56.

Drenthen AJM (2004)

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

Ducrotté P (2012)

Ducrotté P, Caussé C. The bowel function index: A new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(3):457-66.

Dupoiron (2017)

Dupoiron, D, Stachowiak A, Loewenstein O, Ellery A, Kremers W, Bosse B, et al. 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;21(9):1528-1537.

Dupont C (2005)

C Dupont, B Leluyer, N Maamri, A Mrali, J-P Joye, J-M Fiorini, A Abdelatif, C Baranes, S Benoit, A Benssoussan, J Boussioux, P Boyer, E Brunet, J Delorme, S Francois-Cecchin, F Gottrand, M Grassart, S Hadji, A Kalidjian, J Languepin, C Leissler, D Lejay, D Livon, J Lopez, J Mbugenot, J Risse, C Rizk, D Roumaneix, J Schirrer, B Thoron, N Kalach. Double-Blind Randomized Evaluation of Clinical and Biological Tolerance of Polyethylene Glycol 4000 Versus Lactulose in Constipated Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* November

2005;41:625-633.

Farmer AD (2018)

Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, Ruggeri E, Del Vecchio S, De Giorgio R. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(3):203–12.

Fasano A(2015)

Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* (2015) 14:625–39.

Ferguson D (2021)

Ferguson D, Holmes RD, Scott R, Alsaifi M, Buckley J, Donnellan F, Prichard DO. Colonic stool burden on computed tomography does not correlate with bowel habit: a cross-sectional study. *Abdom Radiol (NY).* 2021 Feb;46(2):506-516.

Ford AC (2013)

Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(10):1566?1574.

Freedman MD (1997)

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.

Goldner W (2016)

Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):426-32.

Groot de JWB (2010)

Groot de JWB, Peters FTM, Reyners AKL. Behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154(49):2277–82.1

Hammer B (1992)

Hammer B, Ravelli GP. Chronic functional constipation lactitol maintenance dose, a multicentre comparative study with lactulose. *Ther Schweiz* 1992;8:328–335. [In German]

Hasson F (2020)

Hasson F, Muldrew D, Carduff E, Finucane A, Graham-Wisener L, Larkin P, et al. '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. *Palliat Med.* 2020;34(8):1057–66.

Heitland W (1988)

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]

Huang TT (2015)

Huang TT, Yang SD, Tsai YH, Chin YF, Wang BH, Tsay PK. Effectiveness of individualised intervention on older residents with constipation in nursing home: a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing.* 2015;23-24;3449–3458.

Hussain ZH (2014)

Hussain ZH, Whitehead DA, Lacy BE. Fecal impaction. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014 Sep;16(9):404.

IKNL (2010)

IKNL. Richtlijn 'Hypercalciemie'. 2010. Available at: <https://www.pallialine.nl/hypercalciemie>.

IKNL (2018)

IKNL. Richtlijn 'Ileus'. 2018. Available at: <https://www.pallialine.nl/ileus>.

IKNL (2019)

IKNL. Richtlijn 'Pijn bij patiënten met gevorderde stadia van COPD en hartfalen'. 2019. Available at: <https://www.pallialine.nl/pijn-bij-gevorderde-stadia-van-copd-of-hartfalen>.

IKNL (2019)

IKNL. Richtlijn 'Pijn bij patiënten met kanker'. 2019. Available at: <https://www.pallialine.nl/pijn-bij-patienten-met-kanker>.

IKNL/Palliactief (2017)

IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017;1-70.

Ishihara M (2012)

Ishihara M, Ikeshue H, Matsunaga H, Suemaru K, Kitaichi K, Suetsugu K, Oishi R, Sendo T, Araki H, Itoh Y; Japanese Study Group for the Relief of Opioid-induced Gastrointestinal Dysfunction. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin J Pain*. 2012 Jun;28(5):373-81.

Janssen DJA (2008)

Janssen DJA, Spruit MA, Wouters EFM, Schols JMGA. Daily symptom burden in end-stage chronic organ failure: a systematic review. *Palliat Med* 2008

Johanson JF (2007)

Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):599-608.

K Clark (2012)

K Clark, A Hipwell, N Byfieldt; A retrospective pilot study to explore the timing of cessation of laxatives before death in a palliative care unit. 2012 *International Journal of Palliative Nursing* 2012, Vol 18, No 7.

Kamm MA (2011)

Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral Bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):577-83.

Katakami N (2017)

Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata N, Shinozaki K, Yokota T, et al. 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;35(17):1921-1928.

Katellaris P (2016)

Katellaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016 Mar 31;16:42.

Kumar L (2014)

Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014: 141737.

Lacy BE (2016)

Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.

Lämås K (2009)

Lämås K, Lindholm L, Stenlund H, Engstrom B, Jacobsson C. Effects of abdominal massage in management of constipation: a randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*. 2009;46 (6);759-767.

Landelijke eerstelijns samenwerkingsafspraken palliatieve zorg

Landelijke eerstelijns samenwerkingsafspraken palliatieve zorg. Te vinden op: <https://richtlijnen.nhg.org/landelijke-eerstelijns-samenwerkingsafspraken/palliatieve-zorg>.

Larkin PJ (2008)

Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JR, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C, Zucco F, Zuurmond WW; European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008 Oct;22(7):796-807.

Larkin PJ (2018)

Larkin PJ, Cherny NI, La Carpiá D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI. ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(4):IV111-IV125.

Lee-Robichaud H (2010)

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

Lewis SJ (1997)

Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920-4.

Librach SL (2010)

Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, Syme A; Canadian Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Nov;40(5):761-73.

LoCasale RJ (2016)

LoCasale RJ, Datto C, Wilson H, et al. The burden of opioid-induced constipation: discordance between patient and health care provider reports. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(3):236-45.

Marquis P (2005)

Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(5):540-51.

McMillan SC (1989)

McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. 1989;12(3):183-8.

McRae MP (2020)

McRae MP. Effectiveness of Fiber Supplementation for Constipation, Weight Loss, and Supporting Gastrointestinal Function: A Narrative Review of Meta-Analyses. *J Chiropr Med.* 2020;19(1): 558-64.

Mercadante S (2018)

Mercadante S, Masedu F, Maltoni M, De Giovanni D, Montanari L, Pittureri C, et al. The prevalence of constipation at admission and after 1 week of palliative care: a multi-center study. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(7):1187-92.

Mínguez M (2016)

Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Dec;108(12):790-806.

Moll van Charante EP (2011)

Moll van Charante EP, Jongh de TOH. Auscultatie van de buik. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155:A2657.

Mori H (2019)

Mori H, Suzuki H, Hirai Y, Okuzawa A, Kayashima A, Kubosawa Y, Kinoshita S, Fujimoto A, Nakazato Y, Nishizawa T, Kikuchi M. Clinical features of hypermagnesemia in patients with functional constipation taking daily magnesium oxide. *J Clin Biochem Nutr.* 2019 Jul;65(1):76-81.

McClurg D (2016)

McClurg D, Hagen S, Jamieson K, Dickinson L, Paul L, Cunningham A. Abdominal massage for the alleviation of symptoms of constipation in people with Parkinson's: a randomised controlled pilot study. *Age Ageing.* 2016

Mar;45(2):299-303.

Morishita D (2021)

Morishita D, Tomita T, Mori S, Kimura T, Oshima T, Fukui H, Mwa H. Senna Versus Magnesium Oxide for the Treatment of Chronic Constipation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):152-161.

Mueller-Lissner SA (2010)

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

Nagaviroj K (2011)

Nagaviroj K, Yong WC, Fassbender K, Zhu G, Oneschuk D. Comparison of the constipation assessment scale and plain abdominal radiography in the assessment of constipation in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(2):222–8.

Neeffjes ECW (2014)

Neeffjes ECW, Vorst van der MJDL, Boddaerts MSA, Zuurmond WWA, Miet van der HJ, Beeker A, et al. Clinical evaluation of the efficacy of methylnaltrexone in resolving constipation induced by different opioid subtypes combined with laboratory analysis of immunomodulatory and antiangiogenic effects of methylnaltrexone. *BMC Palliat Care*. 2014;13(1):1-7.

Oosten AW (2015)

Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, Van Der Rijt CCD. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain*. 2015;16(10):935–46.

Pannemans J (2020)

Pannemans J, Masuy I, Tack J. Functional Constipation: Individualising Assessment and Treatment. *Drugs*. 2020;80(10):947–963.

Peate I (2016)

Peate I. How to perform digital removal of faeces. *Nurs Stand*. 2016 Jun 1;30(40):36-9.

Piche T (2020)

Piche T, Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: a randomised clinical study. *United European Gastroenterol J*. 2020 Oct;8(8):923-932

Portenoy RK (2008)

Portenoy RK, Thomas J, Mbehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, Von Gunten CF, Israel RJ. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):458-68.

Prichard DO (2018)

Prichard DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. *F1000Res*. 2018 Oct 15;7:F1000 Faculty Rev-1640. doi: 10.12688/f1000research.15900.1. PMID: 30364088; PMCID: PMC6192438.

Ramesh PR (1998)

Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR, Blachandran P, Warriar PK. Managing morphine-induced constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16(4):240–244.

Rao SSC (2005)

Rao SSC, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1605–15.

Rentz AM (2009)

Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ*. 2009;12(4):371-83.

Rentz AM (2011)

Rentz AM, Hanswijck de Jonge van P, Leyendecker P, Hopp M. Observational, nonintervention, multicenter study for validation of the Bowel Function Index for constipation in European countries. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):35-44.

Rietjens JA (2008)

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 a cancer hospital: comparing patients dying with and without. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(3):228-234

Riley JP (2017)

Riley JP, Beattie JM. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Hear Fail.* 2017;4(2):81–7.

Rumman A (2016)

Rumman A, Gallinger ZR, Liu LWC. Opioid induced constipation in cancer patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care.* 2016;1(1):25-35.

Saad RJ (2010)

Saad RJ, Rao SSC, Koch KL, Kuo B, Parkman HP, McCallum RW, et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):403-11.

Sarrió RG (2021)

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

Schipper HG (2001)

Schipper HG, Godfried MH. Fysische diagnostiek – ascites. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145(6):260-4.

Schryver de AM (2005)

Schryver de AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, Vries de WR, Berge van-Henegouwen GP. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40(4):422-429

Serra J (2020)

Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, Hungin APS, Layer P, Mendive JM, Pfeifer J, Rogler G, Scott SM, Simrén M, Whorwell P. The Functional Constipation Guidelines Working Group. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13762.

Slappendel R (2006)

Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain.* 2006;10(3):209.

Slatkin N (2009)

Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7(1):39-46.

Sobrado WC (2018)

Sobrado WC, Neto IJFC, Pinto RA, Sobrado LF, Nahas SC, Cecconello I. Diagnosis and treatment of constipation: a clinical update based on the Rome IV criteria. *Coloproctol.* 2018;38(2):137-144

Solano JP (2006)

Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(1):58–69.

Sridharan K (2018)

Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):468-479.e1.

Suares NC (2011)

Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582-91.

Sykes N (1991a)

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

Sykes N (1991b)

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).

Sykes (1996)

Sykes, N. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliative Med.* 1996;10(2):135-144.

Tarumi Y (2013)

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.

Teunissen SCCM (2007)

Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, Haes de HCJM, Voest EE, Graeff de A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):94-104.

Thomas J (2008)

Thomas J, Karver S, Cooney A, Chamberlain BH, Watt CK, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;58(22):2332-43.

Turan N (2016)

Turan N, A?t TA. The Effect of Abdominal Massage on Constipation and Quality of Life. *Gastroenterol Nurs.* 2016 Jan-Feb;39(1):48-59.

Verkissen MN (2019)

Verkissen MN, Hjerme stad MJ, Belle van S, Kaasa S, Deliens L, Pardon K. Quality of life and symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: Results from the international European Palliative Care Cancer Symptom study. *PLoS One.* 2019;14(10):1-16.

Voskuijl W (2004)

W Voskuijl, F de Lorijn, W Verwijs, P Hogeman, J Heijmans, W Makel, J Taminiau, M Benninga. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590-1594.

Wang BX (2007)

Wang BX, Wang MG, Jiang MZ, et al. Forlax in the treatment of childhood constipation: a randomised, controlled, multicenter clinical study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007;9(5):429-32.

Webster L (2013)

Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, Lappalainen J, Sostek M. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain.* 2013;154:1542-1550.

Yildirim D (2019)

Yildirim D, Can G, K?knel Talu G. The efficacy of abdominal massage in managing opioid-induced constipation. *Eur J Oncol Nurs.* 2019 Aug;41:110-119.

Zagzag J (2018)

Zagzag J, Hu M, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA*

Cancer J Clin. 2018;68(5):377-386.

Zhang C (2003)

C Zhang, G Zhang, K Zhang, Y Fu. Clinical Evaluation of Polyethylene Glycol 4000 in Treatment of Functional Constipation in Elderly Patients. World Chinese Journal of Digestology 2003;11(9):1399-401.



## Bijlagen

Vastgesteld: 11-04-2022 Regiehouder: NVMDL



## Geldigheid



Deze richtlijn is goedgekeurd op 11-04-2022. De eigenaars van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

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

De regiehoudende vereniging is de eerstverantwoordelijke om bij te houden of een richtlijn geüpdatet moet worden. Voor de richtlijn obstipatie is de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen de regiehoudende vereniging. De regiehoudende vereniging is niet verantwoordelijk voor de financiering van een eventuele herziening. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheidstermijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de richtlijn dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur van de richtlijn verlengd. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Juridische betekenis van richtlijnen

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

Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Ook is niet alle in de Richtlijn beschreven zorg, automatisch onderdeel van het verzekerde pakket.



## Algemene gegevens



### Initiatief

Agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg (KNMG/IKNL)  
IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

### Regiehoudende vereniging

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

### Overige betrokken verenigingen

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)  
Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen (V&VN)  
Vereniging van Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)  
Nederlandse Intenisten Vereniging (NIV)

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)  
Patiëntenfederatie Nederland (PFN)  
Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)  
De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

### **Autoriserende verenigingen**

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)  
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)\*  
Nederlandse Diëtisten Vereniging (NVD)  
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)  
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVM DL)  
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)  
Patiëntenfederatie Nederland\*  
Vereniging van Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)  
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

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

### **Financiering**

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

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

### **Procesbegeleiding en verantwoording**

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

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

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

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



### **Samenstelling werkgroep**



Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Het patiëntenperspectief (zie ook bijlage 'Methode') is vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van een beleidsmedewerker van de Patiëntenfederatie Nederland. Bij de uitvoer van het

literatuuronderzoek is een epidemioloog/literatuuronderzoeker betrokken.

## Werkgroepleden

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

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

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

G. Koopman, lid, diëtist, NVD

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

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

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

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

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

## Klankbordleden

A. Mboij, lid, Patiëntenfederatie Nederland

## Ondersteuning

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

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

Dr. A. de Graeff, adviseur en tekstredacteur

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

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



## Belangenverklaring



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



## Methode



[Methode](#)



## Zoekverantwoording



[Zoekverantwoording](#)



## Evidence tabellen



[Evidence tabellen](#)



## Kennislacunes



[Kennislacunes](#)



## Communicatie- en implementatieplan



[Communicatie- en implementatieplan](#)



## Begrippen



[Begrippen](#)