

Obstipation hos patienter i palliativ behandling er en behandlingsmæssig udfordring

Lene Jarlbæk¹, Berit Johnsen², Ole Bo Hansen³ & Birte Hedal⁴

STATUSARTIKEL

1) REHPA, Videncenter for Rehabilitering og Palliation, Syddansk Universitet

2) Palliativ Enhed, Hvidovre Hospital

3) Tværfagligt Smertecenter, Holbæk Sygehus

4) Hospice Sjælland

Ugeskr Læger
2016;178:V03160218

Obstipation er med til at forringe livskvaliteten hos patienter, som i forvejen er belastede af diverse symptomer fra fremskredne, progredierende, livstruende sygdomme – her omtalt som palliative patienter (Tabel 1). Obstipation kan endog være den direkte anledning til en hospitalsindlæggelse. Der er således gode argumenter for at have fokus på at forhindre, at tilstanden opstår og forværres. De palliative patienter får ofte »mange gode råd med på vejen« med hensyn til at undgå obstipation, både farmakologiske og nonfarmakologiske. Kronisk obstipation og obstipationsbehandling er beskrevet i tidligere statusartikler i Ugeskrift for Læger [1, 3], men hvilken evidens er der for at anbefale farmakologisk eller nonfarmakologisk behandling af obstipation hos palliative patienter? Mange faktorer har betydning for obstipation hos disse patienter; bl.a. svækket almentilstand, nedsat appetit, metaboliske forstyrrelser, den tilgrundliggende sygdom og behandling med adskillige lægemidler, herunder opioider.

Den internationale litteratur kan være svær at overskue, og ofte omtales laksantia, der ikke er registreret i Danmark. Formålet med artiklen er at give en oversigt over evidensen for obstipationsbehandling af palliative

FAKTABOKS

- ▶ Obstipation er hyppig hos palliative patienter, og der er stigende forekomst undervejs i forløbet.
- ▶ Palliative patienter har ofte flere konkurrerende årsager, der kan forklare obstipationen.
- ▶ Af laksantia anbefales behandling med macrogol eller lactulose, eventuelt i kombination med picosulfat, evidensen for anbefalingen er dog sparsom.
- ▶ Der er ingen evidens for forskel imellem opioider med hensyn til obstipationstendens.
- ▶ Der er ingen evidens for, at obstipationstendensen afhænger af opioiddosis og/eller administrationsvej.
- ▶ En korrekt siddestilling (a la skulpturen »Tænkeren«) kan lette defækationen, ved at udrette den puborektale vinkel.

patienter målrettet danske forhold og på den baggrund komme med anbefalinger til den praktiske behandling.

FOREKOMST OG DIAGNOSTIK

Obstipation ses hos 30-90% af de palliative patienter,

TABEL 1

Begreber, der er anvendt i artiklen, med definitioner og forklaringer.

Begreb	Definition	Forklaring
Obstipation	En lille, hård, besværet afføring med nedsat hyppighed i forhold til patientens normale afføringsmønster Beskrives ofte med symptomer som smerter, oppustethed, rigelig luftafgang, ubehag og følelsen af at afføringen ikke er færdiggjort [1] 0g/eller < 3 afføringer pr. uge [2]	Primær: livsstils-, funktionel eller idiopatisk obstipation, angives at udgøre 10-30% af den totale population og kan defineres ved ROME III-kriterierne Sekundær: sygdomsrelateret, endokrine og metaboliske forstyrrelser, neurologiske og neuromuskulære, psykiatriske, fysiologiske inkl. specielle tarmforhold Tertiær: medicininduceret, opioider, cytostatika, diuretika, nonsteroider antiinflammatoriske midler, antidepressiva m.m.
Palliative patienter	Her anvendes begrebet på voksne patienter med fremskreden og fremadskridende, livstruende sygdom, som har behov for en palliativ indsats	Se www.who.int/cancer/palliative/definition/en/
Opioider	ATC-kode: N02A, R05DA04 (kodein)	Morfinlignende, smertestillende lægemidler, hvor den smertelindrende effekt sker via en påvirkning af μ -receptoren
Laksantia	Lægemidler med indikationen »afføringsmiddel«, sædvanligvis med ATC-kode: A06A, her også inkl. A02AA04 (magnesia)	Inddeles traditionelt efter deres virkning på tarm og tarmindhold
Nonfarmakologisk intervention	Er behandling uden brug af medicin	I denne artikel er der fokuseret på øget væskeindtagelse, mobilisering, øget fiberindtagelse og abdominalmassage

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

afhængigt af definitioner og patientgrupper [2]. I den danske palliative database i 2011 fremgik det, at 59% af alle patienter havde oplevet at være obstiperede inden for en uge op til den første kontakt med en palliativ enhed, og ca. halvdelen scorede »en del« eller »meget« obstiperede [4]. I et kohortestudie med knap 8.000 patienter, der var henvist til palliativ indsats i primærsektoren [2], var 40% plaget af obstipation på henvisningstidspunktet. Trods patienternes tilknytning til et *palliative care*-program vedblev obstipation at være et problem, hvor prævalens og grad steg, jo nærmere dødstidspunktet kom.

Som udgangspunkt er en patient obstiperet, hvis der ikke har været afføring i tre dage. Selv med et minimalt fødeindtag kan der stadig forventes afføring som et resultat af sekretion, afstødte epitelceller og bakterier fra tarmen. Anamnesen skal indeholde information om patientens tidligere og nuværende afføringsmønstre, hvad angår hyppighed, mængde, konsistens og evt. smerter. Objektivt undersøges abdomen ved palpation og auskultation samt eventuelt rektaleksploration for at afgøre, om ampullen er udtamponeret eller balloneret. Kun ved mistanke om tarmobstruktion bør der foretages UL-skanning eller CT af abdomen [5]. Der er ikke fundet evidens for, at blodprøvetest, røntgenoversigt af abdomen [6, 7] og/eller endoskopi kan bruges rutinemæssigt til diagnosticering af obstipation. Undersøgelse af colontransittid er sædvanligvis ikke indiceret hos palliative patienter.

PATOFYSIOLOGI

Mave-tarm-funktionen består primært af fire komponenter: sekretion, absorption, transport (tonusændringer) og lagring. En fyldt ventrikel sender impulser via parasympatikus om at øge tarmmotiliteten og afslappe analsfinkteren (den gastro-koliske refleks). En fyldt colon sender impulser via sympatikus til ventrikel og hjerne om at nedsætte ventrikeltømningen (den entero-gastriske refleks). Opioidbehandling påvirker mave-tarm-funktionen fra munden (nedsat spytksekretion) til analsfinkteren (øget tonus). Stimulation af opioidreceptorerne (μ , δ , κ) påvirker tarmen fra centralt placerede receptorer, der ændrer det autonome flow til tarmen. Desuden påvirkes tarmfunktionen, når perifert placerede opioidreceptorer aktiveres. Disse er udbredte i hele tarmens længde i de enteriske neuroner, hvor aktivering medfører nedsat tarmmotilitet, sekretion og peristaltik samt forsnævring af tarmens lumen [8]. Det betyder, at afføringen er i tarmen i længere tid, hvorved væskeabsorptionen fra fæces øges, og resultatet bliver en hård, lille og knoldet afføring. Det nedsatte fæcesvolumen vil ikke kunne trigge de peristaltiske bevægelser, og efterhånden som colon fyldes, giver den entero-gastriske refleks besked via sympatikus til ventrikel og hjerne om at nedsætte ventrikeltømningen,

hvilket medfører madlede og kvalme, når påvirkningen bliver udtalt.

LAKSANTIA

Hensigten med laksantiabehandling er at nedsætte/eliminere generne på enkelte niveauer, det vil sige at øge peristaltikken, den smørende effekt og bulkflow. Kun ved brug af naloxonderivater går man målrettet mod at nedsætte opioidinduceret obstipation [9].

Laksantia inddeles traditionelt efter deres virkningsmekanisme på tarmen og tarmindeholdet. Udvalget af præparater i Danmark er mangfoldigt med mange salgsnavne, som kan minde meget om hinanden, trods forskellige virkningsmekanismer. I **Tabel 2** gives et overblik over »laksantiajunglen« i Danmark.



TABEL 2

Oversigt over laksantia i Danmark med ATC-koder og generiske navne.

ATC-kode	Lægemiddel, generisk
A06A	Laksantia
A06AA	Blødgørende midler
A06AB	Kontaktlaksantia:
A06AB02	Bisacodyl
A06AB05	Ricinusolie
A06AB06	Sennesglykosider
A06AB08	Natriumpikosulfat
A06AB58	Natriumpikosulfat, kombinationspræparater
A06AC	Volumenforøgende midler:
A06AC01	Ispaghula (psyllium ^a)
A06AD	Osmotisk virkende laksantia:
A06AD	Fosforal
A06AD	Macrogolkombinationspræparat
A06AD02	Magnesiumoxid
A06AD11	Lactulose
A06AD65	Macrogol, kombinationer
A06AG	Klystermidler (lokal virkning i rectum):
A06AG01	Natriumfosfat
A06AG02	Bisacodyl
A06AG06	Jordnøddolie, rensat
A06AG10	Natriumdocusat, inkl. kombinationspræparater
A06AG11	Laurilsulfat, inkl. kombinationspræparater
A06AH	Opioidreceptorantagonister:
A06AH01	Methylnaltrexonbromid
A06AH03	Naloxegol
A06AX	Andre laksantia:
A06AX04	Linaclofid
A06AX05	Prucaloprid (5HT ₄ -receptoragonist)
A06AX01	Glycerol (lokal virkning i rectum)
<i>Andre ATC-koder</i>	
A02AA04	Magnesiumhydroxid
D02AC	Paraffinolie

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

a) Loppesfrøskaller.

Tænkerens position – som symbol for omtanke og interventionsmuligheder i forbindelse med obstipation hos palliative patienter.



EVIDENS FOR FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Der er publiceret flere oversigtsartikler og systematiske review om farmakologisk behandling af obstipation hos palliative patienter. I dem alle konkluderes det, at velgennemførte studier målrettet denne patientgruppe er meget få. I **Tabel 3** vises i oversigt de publikationer, der er anvendt i det følgende.

Især to velgennemførte systematiske litteraturreview må nævnes. Det første er et Cochranereview, der bygger på randomiserede studier (RCT). Reviewet er opdateret i 2011 [12] og i 2015 [13]. Baseret på det kan methylaltrexon anbefales til behandling af opioid-induceret obstipation, hvor konventionelle laksantia har fejlet. For de traditionelle laksantia fandt man ingen signifikante forskelle mellem de undersøgte præparater. Overordnet var konklusionen dog i både 2011 og 2015, at evidensen for behandling af forstoppelse med laksantia var begrænset på grund af utilstrækkelige

TABEL 3

De studier af laksantia og opioider, som ligger til grund for artiklens anbefalinger.

Lægemidler	Beskrivelse af studie, formål og konklusion og patientkategori	Reference
Lactulose + senna vs. Dantron ^a + poloxamer ^a	Cochranereview med 4 inkluderbare studier vedr. behandling af forstoppelse hos palliative patienter Konklusion: Lactulose + senna var bedre end Dantron ^a + poloxamer Palliative patienter	[10]
PEG (macrogol) eller lactulose vs. placebo Psyllium ^b vs. placebo	En canadisk oversigtsartikel skrevet med henblik på behandling af obstipation hos palliative patienter Konklusion: Retningslinjer måtte referere til evidens uden for det palliative område og til ekspertvurderinger, enten PEG eller lactulose var bedre end placebo til at øge afføringsfrekvens og regelmæssighed (grad I), psyllium ^b var mere effektivt end placebo (grad II) Kronisk obstiperede patienter	[11]
3 studier med methylaltrexon vs. placebo 4 studier med konventionelle laksantia: Dantrona vs. senna, lactulose + senna vs. magnesia + paraffin, senna vs. lactulose, Misrahkaneshama vs. senna	Cochranereview fra 2006 opdateret første gang i 2011 og anden gang i 2015 Opdateringen fra 2011 inkluderede 7 RCT med i alt 616 patienter 3 studier vedrørte methylaltrexon, hvor udfaldet var laksation inden for 4 t. og succesraten var omkring 50%, methylaltrexon fandtes mere effektivt end placebo til behandling af opioidinduceret obstipation, hvor konventionelle laksantia havde fejlet (grad Ia) De 4 studier omhandlede traditionelle laksantia og de påviste ingen signifikante forskelle på de undersøgte præparater Konklusion: Evidensen for behandling af forstoppelse med laksantia var begrænset pga. utilstrækkelige RCT I 2015-opdateringen kunne yderligere 1 studie inkluderes, men det var ikke relevant for danske forhold, og desuden forblev forfatterens konklusion fra 2011 uændret Konklusion: Evidensen for behandling af forstoppelse med laksantia var begrænset pga. utilstrækkelige RCT Palliative patienter	[12, 13]
130 RCT uden for det palliative felt, 10 kontrollerede studier med patienter i <i>end-of-life</i> -situationer, hovedsageligt patienter med kræft	Systematisk litteraturreview over farmakologisk behandling af obstipation hos palliative patienter, som ikke kunne tilføje ny evidens til de øvrige review, men det giver en meget fin oversigt over litteraturen på området Palliative/ikkepalliative patienter	[14]
PEG vs. lactulose	Cochranereview med 10 inkluderede studier af PEG vs. lactulose til patienter med kronisk obstipation, da ingen studier havde evalueret PEG eller rektalt administrerede præparater til palliative patienter Konklusion: PEG var at foretrække frem for lactulose, fordi det resulterede i bedre afføringsfrekvens og konsistens og mindre behov for <i>rescue</i> -laksantia Kronisk obstiperede patienter	[15]
Afføringsmønster og opioiddosis og/eller laksantiadosis	Et prospektivt studie af 50 patienter med udbredt cancer Konklusion: Der fandtes ingen sammenhæng mellem opioiddosis, laksantiadosis (her Dantron ^a) og afføringsmønster	[16]
Laksantiabehov og opioidtype/administrationsvej	Et retrospektivt studie af 49 patienter med udbredt cancer Der fandtes ikke tegn på en sammenhæng mellem oralt eller parenteralt administreret opioid og behovet for laksantia Konklusion: Forbruget af laksantia var mindre til de patienter, som fik metadon, sammenlignet med dem, som fik morfin eller hydromorfon Patienter med udbredt cancer	[17]

PEG = *polyethylene glycol*; RCT = randomiserede kontrollerede studier.

a) Findes ikke i Danmark. b) Loppefrøskaller.

randomiserede studier. Det andet review fra *Bader* [14] anbefales, fordi det også inkluderer kontrollerede studier ud over RCT, og der indgår en fin oversigt over litteraturen på området. Kort resumeret er resultatet, at macrogol (*polyethylene glycol* (PEG)) eller lactulose blev fundet at være bedre end placebo, isphagula synes også at være bedre end placebo. Præparaterne blev dog undersøgt hos kronisk obstiperede og resultaterne ekstrapoleret til palliative patienter [11]. Macrogol anbefales frem for lactulose, fordi det resulterer i bedre afføringsfrekvens og -konsistens. Også her bygger konklusionen på en ekstrapolation fra kronisk obstiperede til palliative patienter [15]. Lactulose i kombination med senna kan være effektivt [10]. I forhold til opioiderne blev der ikke fundet evidens for en sammenhæng mellem opioidtyper eller administrationsveje/effekt af laksantia og obstipation baseret på de to identificerede studier med palliative patienter [16, 17]. Anbefalinger, som knytter sig til farmakologisk behandling af obstipation hos palliative patienter, er samlet i **Tabel 4**, hvortil der er knyttet enkelte kommentarer for anvendelsen. Anbefalingerne i tabellen skal ses i lyset af, at det understreges i flere af de omtalte referencer, at ekstrapolation af resultater fra studier med andre patientpopulationer end palliative patienter skal ske med forsigtighed. Især terminale patienter kan have en øget risiko for bivirkninger, herunder gastrointestinal perforation.

NONFARMAKOLOGISK OBSTIPATIONSBEHANDLING

Vi har ikke identificeret kliniske studier med resultater, der kan understøtte anbefalinger af væske, motion og fibre til palliative patienter. Også her vil anbefalinger bygge på ekstrapolationer fra publikationer om andre målgrupper af voksne patienter. Hovedparten af den evidens er fint beskrevet i *Borre et al's* artikel i Ugeskrift for Læger [1], hvorfra det kan refereres, at øget væskeindtag ikke kan tilrådes som isoleret behandling af obstipation, men som et supplement til øget fiberindtag. Det er baseret på et studie med randomisering mellem 25 g fiber eller 25 g fiber plus to liter mineralvand dagligt [18]. I et RCT fra 2011 [19] blev 53 kvinder randomiseret til behandling i seks uger med enten isphagula eller en cocktail af en kop hvedefibre, en kop æblejuice og en kvart kop sveskejuice dagligt. Der blev ikke fundet signifikant forskel imellem obstipation før og efter indgang i studiet i de to grupper, men behovet for at skulle presse ved defækation faldt signifikant ud til fordel for »cocktailarmen«. De mængder, som indtages i de to omtalte studier, vil formentlig forekomme helt uoverkommelige for mange palliative patienter. Det samme gælder formentlig også for fysisk aktivitet, hvor *Borre et al* omtaler et studie, hvor colontransittiden blev nedsat efter 30 minutters hurtig gang og 11 minutters efterfølgende træning. For de palliative patienter kan det derfor synes at være mere relevant at øge fokus

på omstændighederne ved toiletbesøg, som f.eks. regelmæssighed og mulighed for at »være privat«. Heller ikke her findes der anbefalinger, der er baseret på videnskabelig evidens.

En korrekt siddestilling ved defækation synes derimod at have en evidensbaseret betydning. Kroppens position har betydning for den anorektale vinkel, som igen har betydning for, hvilken anstrengelse der skal lægges i defækationen. En hugsiddende position afslapper den puborektale muskel, vinklen udrettes, tiden for tømning af tarmen afkortes, og fornemmelsen af at skulle presse reduceres [20]. Imidlertid sidder de fleste

TABEL 4

Vejledning med hensyn til farmakologisk behandling af obstipation.

<i>Farmakologiske interventioner til obstiperede palliative patienter</i>	
Macrogol og lactulose er osmotisk virkende De øger afføringshyppigheden Macrogol foretrækkes som 1.-valg	Præparaterne kræver et vist væskeindtag, som patienten skal kunne klare. Macrogolpræparater er elektrolytopløsninger, der er tilsat ikkeabsorberbare makrogoler (PEG 3350) De er sammensat, så der ikke tabes salte eller vand fra kroppen De metaboliseres ikke af tarmfloraen, hvorfor der ikke dannes flatulens
Pikosulfat, bisacodyl og sennesglykosid fremmer peristaltikken	Suppositorier (bisacodyl) kan anbefales til refraktær forstoppelse og i behandlingen af patienter med kolostomier, hvor irrigation er besværlig Bivirkninger kan være kolik og i værste fald medføre tarmobstruktion
Kombination af et osmotisk virkende og et peristaltikfremmende laksantia	Kan anbefales, baseret på ekspertkonsensus
Patienter med sparsomt indtag pr. os	Obstipation kan forsøges forebygget med pikosulfat Anbefalingen bygger på utilstrækkelig evidens
Patienter, der ikke kan indtage noget pr. os	Obstipation kan forsøges behandlet med peristaltikfremmende suppositorier, f.eks. 2 stk. hver 2. dag for at tømme distale del af tarmen Anbefalingen bygger på utilstrækkelig evidens
<i>Opioiduløst forstoppelse</i> Behandles med laksantia efter ovenstående anbefalinger	Præparaterne administreres i henhold til den enkelte patients behov og ikke på grundlag af svag eller stærk opioidtype eller opioiddosis Laksantia titreres langsomt op under monitorering af afføringens konsistens og hyppighed
Methylnaltrexon er en opioidreceptorantagonist	Bør anvendes til patienter med opioidinduceret obstipation, hvor konventionelle laksantia har fejlet Evidensen tyder på, at hvis der ikke har været effekt af 2 på hinanden følgende behandlinger, er der ikke indikation for yderligere behandlingsforsøg Er kontraindiceret til patienter med kendt eller truende gastrointestinal obstruktion
<i>Anbefales ikke</i> Ispaghula er volumenforøgende	Ispaghula kvælder op og laver en gel i tarmen Præparatet anbefales ikke til palliative patienter, fordi det fiber- og væskeindtag, som kræves for effekt, som regel er for stort for patientgruppen
Magnesia er osmotisk virkende	Magnesia binder dels det andre lægemidler i tarmen og hæmmer deres absorption, og dels medfører det vandtab fra kroppen

PEG = *polyethylene glycol*.

i den vestlige kultur opret på et toilet, og i så fald kræver en udretning af den anorektale vinkel, at man bøjer overkroppen langt forover. Den position er i et nyt studie blevet kaldt »Tænkerens position«, hvor man ved billeddiagnostik har påvist, at stillingen letter defækationen sammenlignet med den opretholdende stilling [21]. Især for meget syge patienter kan det være vanskeligt at bøje sig tilstrækkeligt langt forover, men en lille skammel placeret under patientens fødder ved toiletbesøg kan hjælpe til at udrette den anorektale vinkel (ikke evidensbaseret).

Abdominalmassage har været kendt og anvendt siden slutningen af 1800-tallet. Der foreligger adskillige artikler, hvor man i positive vendinger beskriver metoden. Metoden er vurderet i to små RCT, et med 30 patienter med dissemineret sklerose [22] og et med 32 patienter med Parkinsons sygdom [23]. I det første studie var der signifikant bedring af det primære udfald, men i det andet studie kunne der ikke påvises en signifikant forskel mellem grupperne. Andre kontrollerede undersøgelser er alle af en kvalitet, som ikke tillader endelige konklusioner.

KONKLUSION

Obstipation hos palliative patienter kan være vanskelig at behandle [3]. Det er desuden ukendt, i hvilket omfang udviklingen af obstipation hos palliative patienter kan forhindres. Selvom den videnskabelige evidens for betydningen af farmakologiske og nonfarmakologiske interventioner er sparsom, er der god grund til vedvarende at have omhu og omtanke for at forsøge at lindre denne plagsomme tilstand. Ud over de bud på intervention, som er præsenteret her, rummer obstipationsbehandlingen også grundig information til patienter og pårørende, f.eks. information om obstipationsrisikoen ved opioidbehandling [24]. Lindring af obstipation kan bedre livskvaliteten og forhåbentlig forhindre indlæggelser af mennesker, der ofte kun har kort tid tilbage at leve i. Måske er netop »Tænkeren« et fint symbol på både interventionsmuligheder og omtanke i forbindelse med behandling af obstipation til palliative patienter.

SUMMARY

Lene Jarlbæk, Berit Johnsen, Ole Bo Hansen & Birte Hedal:

Treatment of constipation in palliative care patients is a challenge

Ugeskr Læger 2016;178:V03160218

The evidence for treatment of constipation in palliative care patients is poor. The condition of these patients is often complex, and results from studies performed in other patient groups cannot be extrapolated unconditionally. However, macrogol (polyethylene glycol), lactulose and sodium picosulphate seem to be well tolerated, and

methylnaltrexone could be used in opioid-induced constipation, if the patients are not at risk from gastrointestinal perforation. The patients should be offered quiet and private surroundings, and attention should be paid to securing an optimal body position for defecation.

KORRESPONDANCE: Lene Jarlbæk. E-mail: ljarlbæk@sdu.dk

ANTAGET: 26. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Borre M, Qvist N, Raahave D et al. Kronisk obstipation og betydning af livsstilsfaktorer. Ugeskr Læger 2015;177:V09140498.
- Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care population. J Pain Symptom Manage 2012;43:993-1000.
- Christensen P, Krogh K. Kronisk obstipation hos voksne. Ugeskr Læger 2012;174:2379-82.
- Grønvold M, Rasmussen M, Hansen K. Dansk Palliativ Database: Årsrapport for 2010. DMC-G-PAL, 2011.
- Clark K, Currow DC. Assessing constipation in palliative care within a gastroenterology framework. Palliat Med 2012;26:834-41.
- Nagaviroj K, Young WC, Fassbender K et al. Comparison of the constipation assessment scale and plain abdominal radiography in the assessment of constipation in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 2011;42:222-8.
- Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A et al. The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review. J Pain Symptom Manage 1994;9:515-9.
- Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. Therap Adv Gastroenterol 2015;8:206-20.
- Thomas JR, Cooney GA, Slatkin NE. Palliative care and pain: new strategies for managing opioid bowel dysfunction. J Palliat Med 2008;11(suppl 1):S1-S19.
- Miles CL, Fellowes D, Goodman ML et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD003448.
- Librach SL, Bouvette M, De Angelis C et al. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. J Pain Symptom Manage 2010;40:761-73.
- Candy B, Jones L, Goodman ML et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD003448.
- Candy B, Jones L, Larkin PJ et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD003448.
- Bader S, Weber M, Becker G. Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based?: a systematic literature review. Schmerz 2012;26:568-86.
- Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. Cochrane Database Syst Rev 2010;7:CD007570.
- Bennett M, Cresswell H. Factors influencing constipation in advanced cancer patients: a prospective study of opioid dose, dantron dose and physical functioning. Palliat Med 2003;17:418-22.
- Mancini IL, Hanson J, Neumann CM et al. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. J Palliat Med 2000;3:49-56.
- Anti M, Pignataro G, Armuzzi A et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. Hepatogastroenterology 1998;45:727-32.
- Hull M, McIntire D, Attrib S et al. Randomized trial comparing 2 fiber regimens for the reduction of symptoms of constipation. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2011;17:128-33.
- Sikirov D. Comparison of straining during defecation in three positions: results and implications for human health. Dig Dis Sci 2003;48:1201-5.
- Takano S, Sands D. Influence of body posture on defecation: a prospective study of »The Thinker« position. Tech Coloproctol 2016;20:117-21.
- McClurg D, Hagen S, Hawkins S et al. Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. Mult Scler 2011;17:223-33.
- McClurg D, Hagen S, Jamieson K et al. Abdominal massage for the alleviation of symptoms of constipation in people with Parkinson's: a randomised controlled pilot study. Age Ageing 2016;45:299-303.
- Pottegård A, Knudsen T, Heesch K et al. Information on risk of constipation for Danish users of opioids, and their laxative use. Int J Clin Pharm 2014;36:291-4.