

**Author(s):****Question:** Erinevaid lahtisteid compared to platseebot for kõhukinnisuse ennetamiseks ja raviks**Setting:** Palliatiivset ravi vajavad täiskasvanud, ambulatoorset ja statsionaarset ravi saavad patsiendid, erinevad haigusseisundid**Bibliography:**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	erinevaid lahtisteid	platseebot	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Kõhukinnisusest tingitud vaevuste vähenemine laktuloos versus senna (follow up: range 7 days to 27 days; assessed with: defekatsioonita (roojamata) 72 tundi jooksul/ defekatsiooniga päevi)</b>												
1 <sup>1,2</sup>	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious	not serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	Uuritavate arv 91-opioidravi saavad onkoloogilised haiged, laktuloosiga ravi sai 48 patsienti ja sennaga 43 patsienti. 37 (21 senna rühmast ja 16 laktuloosi rühmast) uuringus osalejat langes uuringust välja erinevatel põhjustel. Agra 1998 laktuloos 10g (max 40 g) x 2 versus senna 12 mg (max 48 mg)x 2. Uuringus ei leitud kliinilist ja statistilist erinevust kahe ravimi vahel. Defekatsioonita 72 tunniseid perioode senna SD 0,9 (1,0), laktuloos 0,9 (1,1), 95% CI -0,5kuni 0,5, defekatsiooniga päevi senna SD 0,9 (1,1), laktuloos 1,0(1,1), 95%CI -0,6kuni .4. Üldseisund senna SD 1,6(0,5), laktuloos SD 1,7(0,4), 95% CI-0,4kuni 0,7		⊕○○○ VERY LOW			
<b>Kõhukinnisusest tingitud vaevuste vähendamine dokusaat+senna versus platseebo+senna (follow up: range 1 days to 10 days; assessed with: iste sagedus, suurus ja konstitents+soole tühjenemine)</b>												
1 <sup>1,3</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Uuringus osales 71 patsienti, 35 sai ravi dokusaadi ja sennaga ning 39 platseebo ja sennaga. Uuringu tegid lõpuni 56 patsienti sh 25 patsienti dokusaati rühmast ja 31 platseeborühmast. Kliinilisi ja statistilisi erinevusi kahe uuritavate rühma vahel ei leitud. Iste sagedus dokusaadi rühmas SD 0,47, platseeborühmas SD 0,37. 95 CI -0,09 kuni 0,19.		⊕⊕⊕○ MODERATE			
<b>Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine metüülalntreksoon versus platseebo (follow up: range 4 days to 4 weeks; assessed with: 3&gt;defekatsiooni nädalas või 24 tunni jooksul peale ravimi manustamist)</b>												
6 <sup>4</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Uuringutes osales kokku 1619 patsienti, kellest 1004 sai ravi kuni 4 nädalat. Ravi metüülalntreksooniga oli efektiivsem platseebost: RR 0,62; 95%CI 0,49 kuni 0,78 Ravi saanutest 48,3 % kõhukinnisus ei leevendunud võrreldes 71.5% platseebo ravi rühmas.		⊕⊕⊕⊕ HIGH			
<b>Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine metüülalntreksoon s/c versus platseebo (follow up: range 1 days to 2 weeks; assessed with: defekatsioon 24 tunni-2nädala jooksul, mõju valuravile, kõrvaltoimed)</b>												
3 <sup>5,6,7</sup>	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	not serious	none	3 uuringus osales kokku 518 vähihaiget. 1 uuringus uuriti 1 annuse mõju (0,15 mg/kg või 0,30 mg/kg) mõju, teises kahes uuringus uuriti ravi (0,15 mg/kg või 8 mg kehakaaluga 38 kg - 62 kg, 12 mg kehakaal > 62 kg) mõju ülepäeviti ja peale 2 nädalast ravi. Metüülalntreksooni ühekordse annuse toime 24 tunni jooksul oli parem kui platseebo, RR 2.77, 95% CI 1.91 kuni 4.04. 287 uuringust osalejast ravivastuse andis 59,1 %, platseebo ravi korral 19,5 %. 2 nädalase ravi korral 305 uuringus osaleja ravivastus oli positiivne 52.6 %, platseebo ravi korral 5,3 % (RR 9.98, 95%CI 4.96 kuni 20.09). Uuringutes hinnati ka metüülalntreksoon erinevate annuste ravivastuseid, aga tõendust hinnati madalaks. Raskeid kõrvaltoimeid seoses raviga ei täheldatud, muude kõrvaltoimete sagedus ei olnud ravigupis kõrgem ( RR 1.07, 95% CI 0.96 kuni 1.45), peamiselt kõhuvalu ja puhitus.		⊕⊕⊕○ MODERATE			
<b>Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine nalokseen versus platseebo (follow up: range 3 weeks to 12 weeks; assessed with: &gt; 3 defekatsiooni nädalas)</b>												

5 <sup>4</sup>	randomised trials	serious <sup>e</sup>	not serious	not serious	not serious	none	270/482 (56.0%)	106/356 (29.8%)	<b>RR 0.63</b> (0.56 to 0.71)	<b>110 fewer per 1,000</b> (from 131 fewer to 86 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	
								70.2%		<b>260 fewer per 1,000</b> (from 309 fewer to 204 fewer)		


Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamin alvimopaan versus platseebo (follow up: range 3 weeks to 12 weeks; assessed with: > 3 defekatsiooni nädalas)

4 <sup>4</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>f</sup>	not serious	not serious	none	627/1060 (59.2%)	53.9%	<b>RR 0.68</b> (0.58 to 0.80)	<b>172 fewer per 1,000</b> (from 226 fewer to 108 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	
----------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	---------------------	-------	----------------------------------	---	------------------	--


Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine naldemediin versus platseebo (follow up: range 2 weeks to 12 weeks; assessed with: > 3 defekatsiooni nädalas)

4 <sup>4</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>f</sup>	not serious	not serious	none	456/823 (55.4%)	243/702 (34.6%)	<b>RR 0.65</b> (0.52 to 0.82)	<b>121 fewer per 1,000</b> (from 166 fewer to 62 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	
								65.4%		<b>229 fewer per 1,000</b> (from 314 fewer to 118 fewer)		


Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine platseebo või naldemediin p.o 0,1 või 0,2 või 0,4 mg päevas (follow up: mean 2 weeks; assessed with: defekatsioon 2 nädala jooksul, valu leevendamine ja kõrvaltoimed)

1 <sup>8</sup>	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	not serious	none	<p>Uuringus osales 225 vähihaiget. Võrreldes platseeboga naldemediiniga ravi saanutel kõhukinnisust oli vähem: RR 1.93, 95%CI 1.36 kuni 2.74. Võrreldes naldemdiini annuseid, siis ravivastus oli parem suuremate dooside korral (platseebo 37,5%; 0.1 mg: 56.4% P= 0,0464; 0.2 mg: 77.6% P= 0,001; 0.4 mg: 82.1% P=0,001). Naldemediin ei mõjutanud opiaatide toimet võrreldes platseeboga (0.1 mg: MD -0.13, 95% CI -0.57 kuni 0.31; 0.2 mg: MD -0.40, 95% -0.87 kuni 0.07; 0.4 mg: MD - 0.02, 95% CI 0.45 kuni 0.41). Raviga oli kõrvaltoimeid rohkem kui platseeboga. Registreeriti 5 tõsist kõrvaltoimet naldemediiniga. Muid kõrvaltoimeid oli ravi- grupis ka rohkem (RR 1.36, 95% CI 1.04 kuni 1.79, ), peamiselt kõhulahtisus.</p>			 MODERATE	
----------------	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	---	--	--	---	--

**Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine naloksegool versus platseebo (follow up: range 4 weeks to 12 weeks; assessed with: > 3 defekatsiooni nädalas)**

3 <sup>4</sup>	randomised trials	not serious	serious <sup>g</sup>	not serious	not serious	none	409/981 (41.7%)	159/541 (29.4%)	<b>RR 0.77</b> (0.61 to 0.97)	<b>68 fewer per 1,000</b> (from 115 fewer to 9 fewer)	 MODERATE	
								70.6%				


**Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine lubiproston versus platseebo (follow up: 12 weeks; assessed with: > 3 defekatsiooni nädalas)**

3 <sup>4</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	247/647 (38.2%)	199/637 (31.2%)	<b>RR 0.90</b> (0.83 to 0.97)	<b>31 fewer per 1,000</b> (from 53 fewer to 9 fewer)	 HIGH	
								68.8%				

**Opioidravist põhjustatud kõhukinnisuse vaevuste leevendamine prukalopriid versus platseebo (follow up: 4 weeks; assessed with: > 1 defekatsioon rohkem nädalas)**

1 <sup>4,9</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	<p>Uuringus osales 196 patsienti, platseeborühmas 66, 2mg ravi sai 66 patsienti ja 4 mg 64 patsienti. RR 0.88,95% CI 0.68 kuni 0.98.</p>			 HIGH	
------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	--	---	--

**Lahtistite kõrvaltoimed (kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus/oksendamine jms) (assessed with: kõrvaltoime dokumenteerimine)**

23 <sup>4</sup>	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	3219/5529 (58.2%)	1722/3248 (53.0%)	<b>RR 1.10</b> (1.05 to 1.16)	<b>53 more per 1,000</b> (from 27 more to 85 more)	 HIGH	
-----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------------	----------------------	----------------------------------	---	---	--

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

#### Explanations

- a. 3 riski ebaselget
- b. kas onkohaiged piisav?
- c. uuritavate arv väike
- d. unclear risk of bias (reporting bias), 2 nädalane jälgimise periood liiga lühike
- e. uuringutes probleemseid kohti
- f. uuringutes on võrreldud erinevaid raviannuseid
- g. heterogeensus

#### References

1. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.
2. Yolanda Agra, MD, PhD, Antonio Sacristain, MD, PhD, Manuel Gonzalez, MD, Miguel Ferrari, Azucena Portugues, and Maria Jose Calvo, PhD. Efficacy of Senna versus Lactulose in Terminal Cancer Patients Treated with Opioids. Journal of Pain and Symptom Management; 1998.
3. 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.. Journal of Pain and Symptom Management ; 2013.
4. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, Ballou S, Iturrino J, Lembo A.. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis.. Clinical Gastroenterology and Hepatology; 2018.
5. Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, et al. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness.. Journal of Pain and Symptom Management; 2009.
6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients.. Journal of Supportive Oncology; 2009.
7. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP.. Fixed-dose subcutaneous methylnaltrexone in patients with advanced illness and opioid-induced constipation: results of a randomized, placebo-controlled study and open-label extension. Journal of Palliative Medicine ; 2015.
8. Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, 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. . Journal of Clinical Oncology 2017;35(17):1921-1928.; 2017.
9. Pauw, Cornelius, E. J., Sloots An, Rykx Marina, Cools Rene, Kerstens Martine, De. Efficacy and Safety of Prucalopride in Patients with Chronic Noncancer Pain Suffering from Opioid-Induced Constipation. Digestive Diseases and Sciences; 2010.