



Lindring af dødsrallen

- hos voksne uafvendeligt døende kræftpatienter over 18 år.

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

29. august 2013 (DMCG-PAL)

Administrativ godkendelse

28. oktober 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 28. august 2021

INDEKSERING

Respiration, cirkulation, terminal, cancer, dødsrallen

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Farmakologisk behandling med antimuscarine/anticholinergisk farmaka	2
Non-farmakologisk behandling	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	7
Farmakologisk behandling med antimuscarine/anticholinergisk farmaka	7
Non-farmakologisk behandling	10
4. Referencer	11
5. Metode	13
6. Monitorering	17
7. Bilag	18
8. Om denne kliniske retningslinje.....	40

1. Anbefalinger (Quick guide)

Farmakologisk behandling med antimuscarine/anticholinergisk farmaka

1. **Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) eller Glycopyrroniumbromide (Robinul ®)** bør anvendes til at behandle dødsrallen hos uafvendeligt døende kræftpatienter over 18 år (A).

For dosisanbefalinger for Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) og Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) se bilag 3.

Non-farmakologisk behandling

Der kan, i denne evidensbaserede kliniske retningslinje, ikke opstilles anbefalinger om non-farmakologiske interventioner (lejringsskift, sugning) målrettet dødsrallen pga. manglende evidens.

2. Introduktion

Den uafvendeligt døende kræftpatient oplever mange forskellige symptomer i de sidste levedøgn (1). Klassiske symptomer som øget træthed, mindsket indtagelse af mad og væske, ændret respirationsmønster, svækket bevidsthedsniveau og dødsrallen (2).

Hyppighed

Dødsrallen er et hyppigt forekommende symptom ved livets afslutning. Hyppigheden angives varierende fra 23 – 92 % i de sidste 48 timer af patienternes liv (3-7). I et studie fandt man således, at median restlevetid var 23 timer fra dødsrallens start, hvilket viser, at dødsrallen er et objektivt symptom på nært forstående død (5).

Begrebsafklaring

Dødsrallen er den lyd, som opstår, når luft passerer over eller igennem ophobet sekret i svælget eller bronchieerne (8).

Der findes to typer dødsrallen (7, 8):

1. Type 1 involverer spytksekretionen, som akkumulerer i patientens sidste timer pga. ophørt hoste og synkerefleks. Type 1 er prognostisk tegn på at døden indtræder indenfor 1 - 3 døgn.
2. Type 2 involverer de nedre luftveje og er karakteriseret ved ophobning af bronchial sekret (pseudoraslen). Patienten er for svag til at få hostet sekret op. Dette optræder fra dage til uger før patientens død.

Denne kliniske retningslinje omhandler type 1 dødsrallen, i det vi fokuserer på patientens sidste 48 timer.

Årsag

Dødsrallen kan opstå på baggrund af dysfunktion af det mucociliære transportsystem. Det mucociliære transportsystem består af små cilier, som er placeret i trachea. Disse er normalt i konstant bevægelse og sikrer, at slim og fremmedpartikler fjernes fra lunger og luftveje. Dødsrallen kan yderligere forværres af, at patienten har svag eller ingen hosterefleks på grund af vigende bevidsthedsniveau. Den døende patient ligger desuden ofte i fladt sengeleje, hvilket besværliggør bortskaffelse af sekret (9).

En anden årsag til dødsrallen er, at mange af patienterne ikke er i stand til at synke (dysphagi) på grund af fatigue eller svækket bevidsthed (3, 9, 10).

Patofysiologi ved dødsrallen

Den normale respiration er (overvejende) styret af det parasympatiske og derudover af det sympatiske nervesystem. Hos den døende patient er den normale kontrol af nervesystemerne reduceret bl.a. pga. hypoxi (3).

I en artikel fremgår det, at patienter med lungetumor, lungeinfektion, lungeødem, hjernetumorer eller

hjernemetastaser har øget risiko for at udvikle dødsrallen i de sidste døgn (8).

Lungefunktion ved sengeleje

Ved sengeleje ændres fordelingen mellem perfusion (blodgennemstrømning af lungevævet) og ventilation (udånding og indånding). Ventilationen vil fortsat være bedst i de højest liggende områder af lungerne, ved rygleje svarende til hele forfladen af brystkassen, mens perfusionen vil være bedst i de lavest liggende områder, dvs. hele bagfladen af lungerne. Dårlig funktion af luftvejenes cilier eller manglende cilier, ledsages af øget sekretophobning i de nederstliggende områder af lungerne. Disse områder er samtidig dårligst ventileret, hvorfor iltoptagelsen forringes yderligere. Sengeleje og sekretophobning ledsages derfor af et øget ventilations/perfusions-mismatch med risiko for nedsat iltoptagelse (11).

Konsekvenser af dødsrallen for patient, pårørende, personale og samfundet

Den hørbare rallende respiration, som kaldes dødsrallen, kan være en meget ubehagelig oplevelse, primært for de pårørende, som sidder ved sengekanten (3, 5, 12).

Det formodes, at døende patienter ikke er generede af dødsrallen. Når patienterne er bevidsthedssvækkede og ikke længere har hoste- eller synkerefleks, er det ikke sandsynligt, at de er generede af de oscillerende bevægelser af sekret i de øvre luftveje (3, 7, 13). Der foreligger ingen dokumentation om patientens oplevelse af problemstillingen.

Efterladte kan dog stå tilbage med en ubehagelig erindring om patientens sidste levedøgn, hvor der opstod dødsrallen. De kan have fået opfattelsen af, at patienten led meget, samt en oplevelse af, at patienten druknede eller blev kvalt (7, 13). Et studie, hvor pårørende blev interviewet om deres oplevelse af bl.a. dødsrallen viste, at halvdelen af de pårørende følte ubehag derved. De resterende havde enten ikke følt sig generet af det eller følt, at det var en naturlig udvikling, som blot indikerede dødens snarlige komme (13). Et andet studie har vist, at pårørende tolker selve lyden af dødsrallen forskelligt. Deres fortolkning af lyden var påvirket af den døendes udseende/fysiske fremtoning. De pårørende var mindre bekymrede, hvis patienten ikke åbenlyst var generet af tilstanden. Udover en bekymring for at patienten blev kvalt eller druknede i sekretet, opfattede nogle pårørende lyden af dødsrallen som en hjælpsom advarsel om, at døden var nært forestående (14).

Dødsrallen kan også udfordre sygeplejersker og læger på deres faglighed i deres forsøg på at give patienten en fredfyldt og værdig død. I et studie fortalte 8 læger og 7 sygeplejersker, at forskellige faktorer, såsom de pårørendes følelser og reaktioner, personalets følelser, patientens nonverbale udtryk, samt "tilgængelighed" af en medicinsk behandling, havde betydning for om behandling af dødsrallen blev iværksat eller ej (12). I dette og andre studier (13, 14) kommer forfattere med anbefalinger til plejepersonale i forhold til kommunikation med pårørende til patienter med dødsrallen (se bilag 1).

Der er stor forskel på, hvordan man behandler dødsrallen, både farmakologisk og nonfarmakologisk. I den fundne litteratur er interventionsmuligheder som sugning (5, 6) og lejring (11) nævnt meget sporadisk. Sugning vil formentlig udløse stress hos såvel den døende som hos de pårørende. To artikler beskriver, at man kan forsøge stillingsskift med henblik på mobilisation af sekretet og derved reduktion af den generende lyd (4, 11)(se bilag 2).

Når der gives antimuscarine farmaka udsættes patienten samtidig for bivirkninger. Her tænkes på cerebrale påvirkninger i form af somnolens og konfusion, som kan reducere eller hindre kontakt mellem patient og pårørende i den allersidste tid. Set fra et samfundsøkonomisk synspunkt betyder brugen af antimuscarine farmaka ydermere store medicinudgifter, som måske er unødvendige (5-7, 15).

Præparater

I retningslinjen omtales følgende typer anticolinergika/antimuscarine:

- **Hyoscine Hydrobromide** også kaldet Hyoscine, Scopolamin Hydrobromicum (16-19) og Scopolamin. Markedsføres i Danmark som **Scopoderm®** (depotplaster)
- **Hyoscine Butylbromide** også kaldet Scopolamin og markedsføres i Danmark under navnet **Buscopan®** (16, 20-22)
- **Glycopyrronium** også kaldet Glycopyrroniumbromid og Glycopyrrolat. Markedsføres i Danmark under navnet **Robinul®** (16, 23).
- **Octreotide**. Markedsføres i Danmark under navnet **Sandostatin®** (16, 24)
- **Atropine** markedsføres i Danmark under navnet **Atropin "SAD"®** (16, 25, 26)

(se bilag 3 for yderligere information om medikamenterne).

Problemstilling

Hidtil har der manglet standarder for behandling af dødsrallen. Lindring af dødsrallen baseres i øjeblikket på god klinisk praksis, såsom lejringskift af patienten, sugning i mundhule og svælg samt anvendelse af forskellige medicinske præparater med henblik på at dæmpe sekretophobning.

Patienter kan således opleve at få tilbudt vidt forskellige interventioner til lindring af dødsrallen, alt efter hvor de befinder sig i sundhedsvæsenet og alt efter personalets holdninger. Det er derfor vigtigt, at undersøge, hvorvidt forskellige interventioner farmakologisk såvel som nonfarmakologisk har en effekt på dødsrallen.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det specifikke formål med denne kliniske retningslinje er at opstille evidensbaserede kliniske anbefalinger for behandling og pleje af uafvendeligt døende kræftpatienter ≥ 18 år med dødsrallen således, at symptomet lindres.

Patientgruppe

Patientgruppen i denne retningslinje er uafvendeligt døende kræftpatienter over 18 år med dødsrallen som symptom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Specifikt er målgruppen; sygeplejersker, social- og sundhedsassistenter, fysioterapeuter, læger og andre faggrupper, der behandler uafvendeligt døende kræftpatienter ≥ 18 år med dødsrallen.

3. Grundlag

Farmakologisk behandling med antimuscarine/anticholinergisk farmaka

1. **Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) eller Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) bør anvendes til at behandle dødsrallen hos uafvendeligt døende kræftpatienter over 18 år (A).**

For dosisanbefalinger for Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) og Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) se bilag 3.

Litteratur og evidensgennemgang

Sammenligning af effekten af Hyoscine Hydrobromide med placebo

I et Cochrane review fra 2010 søgtes på randomiserede kvantitative studier omhandlende dødsrallen (27) [1a]. Ét randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie med 31 terminale cancerpatienter opfyldte alle inklusionskriterierne (7) [1b]. Patienterne var rekrutteret fra lungemedicinske og gynækologiske afdelinger på Klagenfurt landsdelshospital i Østrig.

I studiet blev effekten af **Hyoscine Hydrobromides** effekt på dødsrallen sammenlignet med placebo.

Plejepersonale var uddannet til registreringen af dødsrallen. I studiet modtog 15 patienter i gruppe A Hyoscine Hydrobromide hver 4. time. 16 patienter i gruppe B modtog placebo i form af NaCl hver 4. time. Efter 12 timer fik patienter i begge grupper Scopolamine Hydrobromide 0,5 mg. intravenøst eller subcutant hver 4. time. Dødsrallen blev registreret hver 2. time ud fra en 1-5 punkt skala, hvor 1 betød hørbar respirationslyde og 5 var ensbetydende med meget svære sekretrasle lyde.

Smerter og uro blev registreret på en skala fra 1 til 3, defineret som følger 1: milde smerter, 2: moderate og 3: svære smerter. Nødvendige sedativa og analgetica blev administreret individuelt på vanlig vis.

Der fandtes ingen signifikant forskel på dødsrallen i de to grupper. Der fandtes en signifikant større andel med smerter i medicinarmen (88 % vs. 12 %, $p=0,04$) og en ikke-signifikant højere andel med uro i medicinarmen (61% vs. 29 %, p -værdi ikke angivet) (27)[1a] (7)[1b].

Sammenligning af effekten af forskellige farmaka

I ovennævnte Cochrane review (27) [1a] blev 3 studier, der sammenlignede effekten af forskellige farmaka, inkluderet (5) [1b] (6) [1b] (15) [1b].

Det første studie var et prospektivt randomiseret multicenterstudie fra 2009, hvor man undersøgte forskellen på effekten af 3 antimuscarine midler (**Atropine, Hyoscine Hydrobromide, og Hyoscine Butylbromide**) mod dødsrallen (5)[1b].

I studiet indgik 333 patienter fordelt på 6 palliative afsnit i Belgien.

Patienterne blev randomiseret til behandling med enten Atropine (0,5 mg som bolus efterfulgt af 3 mg over

24 timer), Hyoscine Butylbromide (20 mg som bolus efterfulgt af 60 mg over 24 timer) eller Hyoscine Hydrobromide (0,25 mg som bolus subcutant efterfulgt af 1,5 mg over 24 timer) (5)[Ib]. Dødsrallen blev vurderet af plejepersonalet, der foretog en subjektiv scoring af patienterne. Der blev anvendt en rattle-score på 0 til 3, hvor dødsrallen blev defineret som følger: 0: ikke hørbar, 1: hørbar tæt på patienten, 2: tydelig hørbar for enden af patientens seng og 3: tydelig hørbar på en afstand af 9,5 meter fra patienten (5)[Ib]. Dødsrallen blev reduceret til et ikke forstyrrende niveau eller forsvandt efter én time hos henholdsvis 42 % (Atropine), 42 % (Hyoscine Butylbromide) og 37 % (Hyoscine Hydrobromide) af patienterne. Op til 48 timer efter opstart af administration af de tre præparater øgedes effekten (dog uden signifikant forskel mellem præparaterne). Efter 48 timer var det ikke muligt at konkludere yderligere i forhold til effekt grundet stort frafald i alle grupper som følge af dødsfald. Det blev således anbefalet, at fortsætte behandlingen indtil døden indtræf. Studiet fandt, at den medicinske behandling, der blev iværksat var mest effektiv hos dem med mindst dødsrallen (rattle score 0 eller 1) (5)[Ib].

Der fandtes ingen signifikant forskel i effekt på dødsrallen eller restlevetid ved sammenligning mellem de tre præparater ved behandling af dødsrallen (27) [Ia] (5)[Ib]. Der blev ikke fundet betydelige forskelle i forhold til bivirkninger afhængigt af præparat (Atropine, Hyoscine Butylbromide, Hyoscine Hydrobromide), men dog blev det registreret, at patienterne blev mere bevidsthedssvækkede af Hyoscine Hydrobromide end af Hyoscine butylbromide og Atropine (5) [Ib]. Atropine og Hyoscine Hydrobromide krydser desuden blod-hjerne barrieren, hvilket kan give cerebrale bivirkninger (16-18, 25, 26).

Det andet studie i Cochrane reviewet (27) [Ia] var et randomiseret, cross-over, double-blinded, fase 2 pilot studie fra 2008 blev effekten af **Octreotide** og **Hyoscine Hydrobromide** sammenlignet (15)[Ib]. Studiet udgik fra en palliativ enhed i Australien og omfattede 10 patienter med en vurderet restlevetid på max. 3 døgn. Et effektmål var en subjektiv vurdering af reduktion af hørbar dødsrallen fra før til efter medicinsk behandling.

Hørbarheden af dødsrallen blev kategoriseret ud fra en 5 point skala (ingen, mild, moderat, svær eller meget svær dødsrallen).

Ved studiets start blev der givet injektion med enten præparat A eller B. Plejepersonalet (sygeplejersker) foretog scoring af patienterne inden injektionen. Ved manglende effekt efter indgift af primærpræparat blev der givet injektion med det andet præparat. Efterfølgende blev patienten observeret over sammenlagt 6 timer.

I pilotstudiet var der ikke en signifikant forskel på effekten på dødsrallen ved de 2 behandlinger (27)[Ia]. Studiet konkluderede, at det ikke kunne anbefales at anvende Octreotide til behandling af dødsrallen pga. manglende dokumenteret effekt samt højt prisniveau (15)[Ib].

Det tredje studie i Cochrane reviewet (27)[Ia] var et randomiseret dobbeltblindet pilotstudie fra 2008 (6)[Ib]. Her blev effekten af **Glycopyrroniumbromide** og **Hyoscine Hydrobromide** sammenlignet. I studiet indgik 13 terminale cancerpatienter. Patienter fra en gynækologisk og lungemedicinsk afdeling blev rekrutteret via Smerteklinikken, Anæstesi og Intensivafdelingen ved landsdelshospitalet Klagenfurt i Østrig. Plejepersonale var uddannet til registrering af dødsrallen. I Gruppe A modtog 7 patienter Hyoscine Hydrobromide 0,5 mg intravenøst eller subcutant hver 6. time. I Gruppe B modtog 6 patienter Glycopyrroniumbromide 0,4 mg intravenøst eller subcutant hver 6. time. Studiet forløb over 12 timer. Dødsrallen blev registreret hver 2. time ud fra en skala gående fra 1 til 5, hvor 1 betød hørbar respiration og

5 betød meget svære sekretasle lyde.

Smerter og uro blev registreret efter en skala gående fra 1-3 skala, ensbetydende med 1: milde smerter, 2: moderate smerter og 3: svære smerter. Nødvendige sedativa og analgetica blev administreret individuelt på vanlig vis. Glycopyrroniumbromide 0,4 mg intravenøst eller subcutant hver 6. time gav en signifikant større reduktion i dødsrallen ($p=0,029$ efter 2 timer og $p=0,030$ efter 12 timer) sammenlignet med Hyoscine Hydrobromide. Der fandtes ingen forskel i registreringen af smerter og uro mellem grupperne (27)[1a] (6)[1b].

Opsummering af de farmakologiske artikler

Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm®) vs. Placebo: Hyoscine Hydrobromide har ikke en signifikant større effekt på dødsrallen end placebo (7)[1b]. Der er ikke fundet studier der sammenligner effekten af de andre farmaka med placebo.

Sammenligning af farmaka

Hyoscine Hydrobromide vs. Hyoscine Butylbromide vs. Atropine:

Der er ikke signifikant forskel på effekten af Hyoscine Hydrobromide, Hyoscine Butylbromide og Atropine på dødsrallen. De tre medikamenter kan alle anvendes til at reducere dødsrallen, men det vides ikke om reduktionen ville komme spontant, da der i studiet ikke var en placebogruppe (5)[1b].

Hyoscine Hydrobromide og Octreotide

Der er ikke en forskel på lindring af dødsrallen ved Scopolamine (suppleret med Octreotide ved manglende effekt) og Octreotide (suppleret med Scopolamine ved manglende effekt) (15)[1b]. Octreotide kan pga. udokumenteret effekt og høj pris ikke anbefales (15)[1b].

Glycopyrroniumbromide vs. Hyoscine Hydrobromide: Glycopyrroniumbromide gav signifikant større reduktion i dødsrallen end Hyoscine Hydrobromicum (6)[1b].

Rationale

Den kliniske retningslinjes anbefalinger er baseret på ovenstående evidens. Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm®), Hyoscine Butylbromide (Buscopan®) og Atropine (Atropin "DAK"®) har samme reducerende effekt på dødsrallen, men Hyoscine Butylbromide (Buscopan®) bør anvendes til at behandle dødsrallen frem for Atropine og Hyoscine Hydrobromide, da Atropine kan have alvorlige bivirkninger og da der i et andet studie er fundet evidens for, at Hyoscine Hydrobromide ikke har en effekt på dødsrallen. Glycopyrroniumbromide (Robinul®) bør anvendes til at behandle dødsrallen fremfor Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm®).

Der var i gruppen enighed om formulering af anbefalingerne.

Bemærkninger og overvejelser

Det skal bemærkes at det ingen betydning har, om det er det ene eller andet antimuscarine middel, der anvendes.

Det skal yderligere bemærkes at da dette er første version af retningslinjen, er retningslinjens anbefalinger ikke afprøvet på målgruppen udover det, der er beskrevet i litteraturgennemgangen.

Non-farmakologisk behandling

Der kan, i denne evidensbaserede kliniske retningslinje, ikke opstilles anbefalinger om non-farmakologiske interventioner (lejringskift, sugning) målrettet dødsrallen pga. manglende evidens.

Litteratur og evidensgennemgang

Der kan ikke opstilles anbefalinger om non-farmakologiske interventioner målrettet dødsrallen pga. manglende evidens.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Ikke relevant.

4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats sst.dk2011 [Available from: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2011/Publ2011/SYB/Palliation/Anbefalinger-for-den-palliative-indsats-2011.ashx>.
2. Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: the last hours or days of life. BMJ. 2003;326(7379):30-4.
3. Hipp B, Letizia M. Understanding and responding to the death rattle in dying patients. Medsurg Nurs. 2009;18(1):17-21, 32; quiz 22.
4. Ferris FD, von Gunten CF, Emanuel LL. Competency in end-of-life care: last hours of life. J Palliat Med. 2003;6(4):605-13.
5. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, Clement PM, Desmet M, Van Nuffelen R, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage. 2009;38(1):124-33.
6. Likar R, Rupacher E, Kager H, Molnar M, Pipam W, Sittl R. [Efficacy of glycopyrronium bromide and scopolamine hydrobromide in patients with death rattle: a randomized controlled study]. Wien Klin Wochenschr. 2008;120(21-22):679-83.
7. Likar R MM, Rupacher E et al. Klinische untersuchung über de Wirkung von Scopolamin-Hydrobromicum beim terminalen Rasseln (randomisierte, doppelblind, plazebokontrollierte Studie. Palliativ medicine 2002.
8. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, Ikenaga M, Tamura Y, Yoshizawa A, et al. Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally ill cancer patients: a multicenter, prospective, observational study. J Pain Symptom Manage. 2004;27(6):533-9.
9. Ferrel B R CN. Textbook of Palliative Nursing. Oxford University Press. 2006;Second Edition.
10. Lorenzen I BGH, Hansen N E. Medicinsk Kompendium Bind 1. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 1999.
11. Beyer N PI. Inaktivitet og immobilitet- i et tværfagligt perspektiv2010.
12. Bradley KW, B.; Samar, A. Management of death tattle: What influences the decision making of palliative medicine doctors and clinical nurse specialists? . Progress in Palliative Care. 2010; Vol.18.
13. Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH. The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound? Palliat Med. 2006;20(3):171-5.
14. Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH. The sound of death rattle II: how do relatives interpret the sound? Palliat Med. 2006;20(3):177-81.
15. Clark K, Currow DC, Agar M, Fazekas BS, Abernethy AP. A pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2008;22(2):131-8.
16. Robert Twycross AW. Palliative Care Formulary. 2007; 3. udgave.
17. Dawson HR. The use of transdermal scopolamine in the control of death rattle. J Palliat Care. 1989;5(1):31-3.
18. A/S DLI. Scopoderm. pro.medicin.dk2012 [Available from: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/955>.
19. Wisegeek. what is Hyoscine Hydrobromide? Wisegeek2012 [Available from: <http://www.wisegeek.com/what-is-Hyoscine-Hydrobromide.htm>].

20. WisegEEK. what is Hyoscine Butylbromide? : WisegEEK; 2012 [Available from: <http://www.wisegEEK.com/what-is-Hyoscine-Butylbromide.htm>].
21. A/S DLI. Buscopan pro.medicin.dk2012 [Available from: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/47>].
22. Authority NZMaMDS. New Zealand Datasheet Manukau City: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority; 2010 [Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/b/Bu scopantabinj.pdf>].
23. A/S DLI. Robinul pro.medicin.dk2012 [Available from: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/50>].
24. A/S DLI. Sandostatin. pro.medicin.dk2012 [Available from: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1193>].
25. Heath AJ MR. Antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. Monograph on Atropine: International Programme on Chemical Safety Evaluation (INCHEM); 2002 [Available from: <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/Atropine.htm>].
26. A/S DLI. Atropin "DAK" pro.medicin.dk2012 [
27. Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):CD005177.

5. Metode

Fokuserede spørgsmål

1. Hvilken evidens er der for, at antikolinergika (henholdsvis Hyoscine Hydrobromide, Hyoscine Butylbromide, Glycopyrronium, Octetide og Atropine)) har større effekt på dødsrallen hos uafvendeligt døende kræftpatienter >18 år end ingen antikolinergika?
2. Hvilken evidens er der for, at ét antikolinergika har større effekt på dødsrallen sammenlignet med andre antikolinergika hos uafvendeligt døende kræftpatienter >18 år?
3. Hvilken evidens er der for, at non-farmakologisk intervention (lejringskift, sugning) har større effekt på dødsrallen hos uafvendeligt døende kræftpatienter > 18 år end ingen non-farmakologisk behandling?

Litteratursøgning

Udarbejdelse af denne kliniske retningslinje er påbegyndt i maj 2011 med udarbejdning af det fokuserede spørgsmål. Til at besvare de fokuserede spørgsmål er der foretaget en struktureret litteratursøgning, som beskrevet nedenfor. En detaljeret søgeprotokol kan ses i bilag 4.

Litteratursøgningen blev foretaget i maj – juni 2011.

I litteratursøgningen blev en række søgeord kombineret og der blev sat nogle limits på søgningerne.

Søgeord

Death rattle, respiratory sounds, secretion, drug effects, drug therapy, respiration disorders, bodily secretion, suction, patients position, terminal care, palliative care, hospice care, terminal ill, Cholinergic Antagonists, Glycopyrrolate, Ocetrotide Acetate, Scopolamine- Hydrobromide, Glycopyrronium Bromid, Hyoscine Hydrobromide, Hyoscine Butylbromide, Atropine and nonfarmacologic.

Se detaljeret søgestrategi, bilag 4.

Limits

Tidsbegrænsning 2000 - 2011

Sprog: Dansk, norsk, svensk, engelsk og tysk

Litteraturen blev søgt i en række databaser med forskelligt antal hits og antal relevante publikationer:

- CINAHL (65 hits, 0 relevante)
- PubMed (31 hits, 4 relevante)
- EMBASE (55 hits, 0 relevant)
- PsycInfo (55 hits, 0 relevant)
- Cochrane Library (25 hits, 0 relevante)
- NHS evidence (43 hits, 0 relevante)

Desuden fandtes via håndsøgning 8 artikler, hvoraf et Cochrane review, var relevant (se Flowchart,

Bilag 5).

På baggrund af, at der blev fundet sparsom litteratur om lejring (non-farmakologisk intervention), valgte gruppen desuden, at spørge palliative fysioterapeuter, om de havde forslag til lejring med henblik på at reducere dødsrallen.

Dette gjorde vi, da vi ikke fandt kvantitative studier der undersøgte om lejring havde en effekt på dødsrallen (se bilag 2 omhandlende sugning og lejring).

Til udvælgelse af litteratur blev der opstillet en række inklusions og eksklusionskriterier.

Inklusionskriterier

- Uafvendelige døende kræftpatienter over 18 år med uhelbredelig kræftsygdom og dødsrallen som symptom.
- Studier på engelsk, tysk, dansk, norsk eller svensk
- Studier udgivet i 2000-2011

Eksklusionskriterier

- Patienter med lungestase og pneumoni
- Studier på andre sprog end engelsk, tysk, dansk, norsk eller svensk
- Studier udgivet før 2000

Studietyper

I søgestrategien er primært søgt litteratur med den højeste grad af videnskabelig evidens. Der er derfor inkluderet metaanalyser, systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske kontrollerede undersøgelser i det omfang det har været muligt. Med hensyn til den non-farmakologiske del er der fundet kvalitative forskningsartikler, som anvendes i baggrundsafsnittet. Der indgår udelukkende studier, der er inkluderet i et Cochrane review fra 2010 (27).

Opdateret søgning

I 2013 er der foretaget en opdateret søgning, der dækkede perioden 2011-2013 (se bilag 4). Søgningerne gav 353 hits, men ingen af disse var relevante i forhold til at besvare de fokuserede spørgsmål og indgår derfor ikke i retningslinjen.

Litteraturgennemgang

Alle i gruppen har læst alle abstracts og været med til udvælgelse af artikler. Derefter er artiklerne delt mellem undergrupper (2 i hver), hvor de endnu engang blev læst og kvalitets scoret i henhold til sekretariatet for referenceprogrammers checklister (SfR). Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil der var diskuteret frem til konsensus. På baggrund af studiernes design blev de udvalgte artiklers evidensniveau og styrke vurderet.

Der var enighed om at udvælge fem artikler. De er derefter registreret i Center for kliniske retningslinjers Evidenstabel, se bilag 6.

Kildekritik og etiske overvejelser

Studier om farmakologisk intervention

De anvendte studier repræsenterer undersøgelser af varierende kvalitet og med lille patientgrundlag, hvilket er en svaghed. Der er et Review (27) der inkluderer fire randomiserede studier (5-7, 15), hvoraf ét er kendetegnet ved at være et placebokontrolleret studie med deltagelse af 31 patienter (7). Et har deltagelse af 333 patienter (5) og i de to øvrige deltager henholdsvis 10 (15) og 13 patienter (6).

En anden svaghed i studierne er, at intensiteten af dødsrallen blev vurderet subjektivt af det personale, der scorede patienten. Der er ikke i nogen af undersøgelserne anvendt en objektiv målemetode (27) og der er brugt forskellige måder at måle intensiteten af dødsrallen på i de enkelte studier, hvilket gør bedømmelsen af, hvorvidt interventionen har haft en effekt mere usikker, da denne baseres på subjektive vurderinger.

En tredje svaghed er, at kun ét af studierne i reviewet (5) oplyser om sugning anvendes som supplement til medicinsk behandling. Det kan derfor være vanskeligt at vurdere, om dette medfører divergens i forhold til effekt af den givne medicinske behandling. Samme studie tillader endvidere behandling ved tegn på pseudoraslen (5).

Ingen af studierne nævner specifikt noget omkring vending og lejring (5-7, 15). Da venderegime kan have effekt på intensiteten af dødsrallen, kan det sløre effekten af farmakologisk behandling (4).

En fjerde svaghed i studierne kan være, at tiden fra dødsrallen opstår til patienten dør, ofte er relativ kort og den givne medicin derfor ikke opnår dens fulde effekt.

Desuden nævnes det i en artikel (5), at der er mulighed for, at dødsrallen aftager spontant, når døden nærmer sig. Hvis der ikke er en placebogruppe, kan det være vanskeligt at skelne mellem, hvorvidt det er medicinen eller tiden, der forårsager effekt. Der er kun et placebokontrolleret studie i reviewet (7).

Der er en række etiske problemstillinger, man skal overveje, når man laver studier for at undersøge om forskellige pleje- og behandlingstiltag, vil gavne en patient med terminal dødsrallen. Det kan bl.a. være svært at udforske problematikker omkring dødsrallen, da man kan overveje om det er, og nogensinde vil blive etisk acceptabelt at udføre placebokontrollerede studier på døende patienter.

Dette nævnes eksempelvis i reference 4, som rejser spørgsmålet; om der skulle have været medtaget en placeboarm. I studiet af Likar (7), som netop medtog en placeboarm, var holdningen også, at det var diskutabelt at udføre en placebokontrolleret undersøgelse.

Manglende informeret samtykke fra patienten har også givet anledning til overvejelser for forskerne, da det i mange tilfælde ikke har været muligt at få informeret samtykke fra patienten. I stedet har de pårørende, på vegne af patienterne, givet tilsagn om deltagelse i forskningsprojektet (12, 27).

En tredje etisk overvejelse er, at patienter i den terminale fase er udsat for mange farmakologiske interventioner med tilhørende risici og bivirkninger. Mulige bivirkninger skal derfor nøje overvejes i forhold til mulig effekt, inden en ny medicintype afprøves (15). Likar spørger i forlængelse heraf, om det er etisk forsvarligt at give medicin/lave forsøg, der har bivirkninger i form af uro og smerter til døende patienter (7).

Når dødsrallen opstår, iværksættes ofte interventioner, ud fra antagelsen om, at det er et ønske fra

patientens pårørende. En af interventionerne, nemlig lejringskift, skader ikke patienten, men anticholinerg medicin eller sugning kan være ubehagelig for patienten (8, 15) og da patienten ofte er bevidsthedssvækket, kan de ikke give udtryk for behag eller ubehag. Når patienten er ude af stand til selv at udtrykke sig, er det vigtigt at afklare, hvilken indvirkning dødsrallen har på de pårørende, der er hos patienten.

En fjerde overvejelse kan være; for hvis skyld behandler vi med antimuscarine farmaka, da man kan stille sig selv spørgsmålet - kan en bevidsthedssvækket patient have gavn af en behandling for et symptom, han måske ikke er bevidst om (12).

Interessentinvolvering

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidragydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring.

Bedømmelsesprocessen er beskrevet på: www.kliniskeretningslinjer.dk.

Retningslinjen er godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer, efter intern og ekstern bedømmelse.

Den kliniske retningslinje er kvalitetsvurderet i henhold til retningslinjer fastlagt af centrets Videnskabelige Råd og vedtaget af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer.

www.kliniskeretningslinjer.dk/godkendelsesprocedurer.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne kliniske retningslinje udløser en betydelig merudgift.

Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) og Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) anvendes allerede i Danmark til behandling af dødsrallen, så der er ingen økonomiske hindringer.

Ved brug af Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) gives der 20 mg. ved behandling af dødsrallen af gangen (svarende til 1 ml. = 1 ampul). Ved brug af Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) gives der 0,2 mg. ved behandling af dødsrallen af gangen (svarende til 1 ml.= 1 ampul) (21, 23).

Prisen på Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®): 5 ampuller koster 46,5 kr. (21)

Prisen på Glycopyrroniumbromide (Robinul ®): 5 ampuller koster 92 kr. (23)

Man kan således ud fra et prissynspunkt vælge at bruge Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) frem for Glycopyrroniumbromide (Robinul ®).

Behov for yderligere forskning

Grundet den begrænsede mængde forskning på området er det yderst relevant at foretage forskning i fremtiden på de forskellige anticolinergikas/antimuscarines effekt på dødsrallen i forhold til placebo samt i forhold til hinanden. Der mangler desuden forskning, der undersøger om lejringskift og sugning har en effekt på dødsrallen.

Forfattere

- Jacob Thellesen, Afdelingslæge, Palliativ Team i Vejle og Sct. Maria Hospice Center i Vejle.
- Lene Uhrenholt, sygeplejerske Hospice Limfjord Skive.
- Lena Balle, sygeplejerske, Palliativ Enhed, Hillerød Hospital.
- Pia Steinaa, sygeplejerske, Diakonissestiftelsens Hospice.
- Conny Sønderby, sygeplejerske, Anker Fjord Hospice.
- Brita Jørgensen, sygeplejerske, Det Palliative Team, Århus Universitetshospital.

Kontaktperson

- Jacob Thellesen, Afdelingslæge, Palliativ Team i Vejle og Sct. Maria Hospice Center i Vejle, jacob@thellesen.dk, tlf. 76 40 16 00.

Konsulenter

- Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har foretaget den systematiske litteratursøgning i 2013 samt metodevurderet retningslinjen.
- Marianne Espenhain Nielsen, bibliotekar, Palliativ Videnscenter. Har foretaget den systematiske litteratursøgning i 2011.

6. Monitorering

Standard 1

90 % af læger og sygeplejersker i palliative enheder/hospices skal undervises i anbefalingerne om anticolinergika/antimuscarine til behandling af dødsrallen indenfor 3 måneder fra ansættelse.

Indikator 1

Andel af læger og sygeplejersker i palliative enheder/hospices, der er informeret indenfor 3 måneder fra ansættelse igennem introduktions eller uddannelsesprogrammer om anticolinergika/antimuscarine.

Monitorering 1

Det noteres når læger og sygeplejersker i palliative enheder/hospices har været på introduktions eller uddannelsesprogrammer, hvor der er informeret om farmakologisk behandling af dødsrallen

7. Bilag

Bilag 1

Anbefalinger ud fra best practice til personale om kommunikation med pårørende til en patient med dødsrallen

Anbefalinger til personale om kommunikation med pårørende om dødsrallen er, at de skal:

- Have fokus på at afklare hvordan de pårørende påvirkes af og opfatter dødsrallen
- give professionel støtte og information til pårørende for at dæmpe deres bekymring
- Være omkring patienten og de pårørende
- Være opmærksom på dødsrallen når den opstår, selv i minimal grad m.h.p. at iværksætte eventuel tidlig intervention
- Forklare nænsomt hvorfor rallende respiration opstår, og fremhæv det som en normal del af dødsprocessen, som intenderer at døden er uafvendelig.
- Indgå i dialog med de pårørende og tydeliggør, at personalets observationer af patienten anvendes til at vurdere, om patienten er generet af dødsrallen. Desuden inddrages de pårørendes oplevelser i vurderingen af, om patienten er generet af sekretet i svælget. På baggrund af personalets og de pårørendes vurderinger, besluttet, om der skal iværksættes interventioner.
- Udlevere eventuelt relevant skriftligt materiale, som kan underbygge det talte ord (12,13, 14).

Bilag 2

Litteraturgennemgang om sugning og lejring

Sugning:

I den fundne litteratur er sugning som interventionsmulighed ved dødsrallen nævnt meget sporadisk (5, 6, 27). I få artikler antydes det, at sugning af en døende patient kan være en stressfaktor både for patient og pårørende (4). Et studie fra 2004 viste desuden, at oral/bronchial sugning udløste betydelig stress hos patienterne (3).

Lejring:

I følge et studie er der ingen videnskabelig dokumentation for, at venderegimer ved fast sengeleje har effekt på dødsrallen (11). Flere kilder antyder dog, at stillingsskift hos døende patienter muligvis kan reducere lyden af dødsrallen dvs. at sekretet bliver mobiliseret til et andet sted (4,11). Vi har forespurgt flere palliative fysioterapeuter om deres rolle i forbindelse med dødsrallen. De bekræfter alle, at de ikke har behandlingsforslag til dødsrallen, men at de ofte taler med de pårørende omkring problemet.

Der er således ikke evidens for at lejringskift kan anbefales til lindring af dødsrallen, men det kan forsøges at lejre patienten anderledes med henblik på at mindske lyden. Dette kan ydermere mindske risikoen for decubitus og samtidig give patienten en ny og mere behagelig stilling.

Bilag 3

Dosisanbefalinger for anticholinergica / antimuscarine til behandling af dødsrallen

Anbefales som 1. valg: Hyoscine Butylbromide (Buscopan®)

Krydser blod-hjernebarrieren:	Nej
Føres i DK:	Ja.
Formulering:	Tablet Buscopan 10 mg / Inj. Buscopan 20 mg/ml
Virkningen indsætter:	10 minutter.
Maksimal effekt:	1-2 timer.
Virknings varighed:	4 timer
Plasma halveringstid:	5-6 timer
Dosering:	20 mg subcutant
Max. dosering:	60 – 120 mg / 24 timer.
Udskillelse:	1/3 via nyrerne. 2/3 via leveren.
Bivirkninger:	1-10%: Mundtørhed, takykardi, svimmelhed, akkomodationsbesvær. 0,1-1 %: Hudreaktioner. Sjældne: Urinretention.

Bemærkning: Biotilgængelighed af tabletter er 8-10%. Administreres derfor subcutant.
Har både antispasmodisk og antisekretorisk effekt. Blokerer effekten af Metoclopramid og Domperidon. Øger effekten af antihistaminer og tricykliske antidepressiva.
(16, 20-22).

Anbefales som 2. valg: Glycopyrronium (Rubinol ®)

Krydser blod-hjerne-
barrieren:

Nej

Føres i DK:

Ja.

Formulering: Inj. Robinul 0,2 mg/ml

Virningen indsætter: 30 – 40 minutter.

Maksimal effekt: Manglende data

Virkningsvarighed: 7 timer

Plasma halveringstid: 1,7 timer.

Dosering: 0,2 - 0,4 mg subcutant

Max. dosering: 0,6 – 1,2 mg / 24 timer.

Udskillelse: 15% via leveren. 85% via nyrerne

Bivirkninger:

Over 10%:

Mundtørhed, takykardi, ventriculærarytmi,
døsighed, urinretension, synsforstyrrelser.

(16, 23).

IKKE evidens for at anbefale

Octreotide

Krydser blod-hjerne-
barrieren:

Nej

Føres i DK:

Ja.

Formulering:	Inj. Sandostatin 50/100/200 mikg/ml
Virkningen indsætter:	30minutter.
Maksimal effekt:	30minutter.
Virknings varighed:	8 timer
Plasma halveringstid:	1,5 timer.
Dosering:	50-100-200 mikg subcutant Max. dosering: 600 mikg / 24 timer.
Udskillelse:	Metaboliseres i leveren. Udskilles renalt.
Bivirkninger:	Over 10%: Hovedpine, galdesten, hudnoduli. 1-10%: Lokal hudirritation, kraftesløshed, abdominalsmerter, kvalme, opkastning, diarrhoe, meteorisme, obstipation, forhøjede levertal, bradykardi, dyspnoe, hyperglycæmi, hypoglycæmi, nedsat glucosetolerans, hypothyroidisme, svimmelhed, hudsudslet, hudkløe, alopeci. 0,1-1%: Takykardi. Sjældne: Hepatitis, pancreatitis, anafylaktisk reaktion.
(16, 24).	

Atropin

Krydser blod-hjerne-barrieren:

Ja

Føres i DK:

Ja.

Formulering:

Inj. Atropin 1 mg/ml / Øjendråber Atropin opløsning 1%

Virkningen indsætter: Information ikkefundet.

Maksimal effekt: 30 - 100 minutter

Virknings varighed: 2-4 timer

Plasma halveringstid: 4 timer

Dosering: 0,25 – 0,5 mg subcutant

Max. dosering: 3 mg / 24 timer.

Udskillelse: Metaboliseres delvis i leveren. Udskilles renalt.

Bivirkninger: Over 10%: Mundtørhed, synkebesvær, obstipation, rødme, tør hud, vandladningsbesvær, synsforstyrrelser.
1-10%: Temperaturstigning, takykardi, arytmie, excitation, hallucinationer, hukommelsesbesvær, konfusion.

Sjældne: Kramper, sedation, psykose, allergiske reaktioner.

Bemærkning: Øjendråber Atropin administreret sublingual eller endotracheal er beskrevet, men er dårligt dokumenteret.
Øjendråber Atropin er udgået 1.6.2012 i Danmark.
(16, 25-26).

Evidens for IKKE at anbefale

Hyoscine Hydrobromide

Krydser blod-hjerne-
barrieren:

Ja

Føres i DK:

Ja.

Formulering: Depotplaster Scopoderm 1 mg /72 timer

Virkningen indsætter: Gradvist efterpåsætning.

Maksimal effekt:	6 timer efter påsætning.
Virknings varighed:	72 timer
Plasma halveringstid:	Plasmakoncentrationen er faldet til 1/3 24 timer efter seponering af plasteret.
Dosering:	1-3 plastre
Max. dosering:	Ikke oplyst
Udskillelse:	Leveren.
Bivirkninger:	Over 10%: Mundtørhed, synkebesvær, obstipation, rødme, tør hud, vandladningsbesvær, synsforstyrrelser. 1-10%: Temperaturstigning, takykardi, arytmie, excitation, hallucinationer, hukommelsesbesvær, konfusion. Sjældne: Kramper, sedation, psykose, allergiske reaktioner.
Bemærkning:	Har både antispasmodisk og antisekretorisk effekt. Plasteret indeholder metal og skal fjernes inden evt. MR scanning. I 3 af de udvalgte artikler benyttes inj. Hyoscine Hydrobromide. Markedsføres ikke i Danmark. Blev anvendt med nedenstående dosering. 400 – 500 mikg. subcutant. Gives hver 4. time eller kontinuerligt. Døgndosis 1,2 – 2,4 mg.

(16-19).

Bilag 4

Detaljeret søgestrategi

Detaljeret søgestrategi

I skemaet nedenfor ses databaser, der er søgt i, anvendte søgetermer og måden de er kombineret. Limits i søgningerne samt hits og udvalgte abstracts og fuldtekster ses også. Antal studier fundet via håndsøgning kan også ses i

2011 søgning					
Udvalgte					
DATABASE	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hits	Abstracts	Fuldtekst
PubMed	<u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion" OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" AND • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" AND • "Scopolamine/administration and dosage" OR • "Scopolamine/therapeutic use" OR • "Butylscopolammonium Bromide/administration and dosage" OR • "Butylscopolammonium Bromide/therapeutic use" OR • "Atropine/administration and dosage" OR • "Atropine/therapeutic use" OR • "Muscarinic Antagonists/administration and dosage" OR • "Muscarinic Antagonists/therapeutic use" OR • "Octreotide/administration and dosage" OR • "Octreotide/therapeutic use" OR • "Glycopyrrolate/administration and dosage" OR • "Glycopyrrolate/therapeutic use" OR • "Cholinergic Antagonists/administration and	<u>Sprog:</u> Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk <u>År:</u> 01.01. 2000 – 07.06.2 011	31	14	4

skemaet.

	dosage" OR • "Cholinergic Antagonists/therapeutic use" OR • "Bronchodilator Agents/administration and dosage" OR dosage" OR • "Bronchodilator Agents/therapeutic use" OR • "Gastrointestinal Agents/administration and dosage" OR dosage" OR • "Gastrointestinal Agents/therapeutic use" OR • "Parasympatholytics/administration and dosage" OR dosage" OR • "Parasympatholytics/therapeutic use" <u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion") OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" AND • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" AND • "Family/psychology" OR • "Communication" OR • "Health Communication" OR • "Suction" OR • "Moving and Lifting Patients" OR • "Complementary Therapies"				
EMBASE 1. søgning	<u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u> • death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion OR • respiratory system AND • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient AND	<u>Sprog:</u> Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk <u>År:</u> 01.01. 2000 – 07.06.2 011	38	7	0

	• Scopolamine OR • Scopolamine bromide OR • Scopolamine butyl bromide OR • muscarinic receptor blocking agent OR • cholinergic receptor blocking agent OR • Octreotide OR • bronchodilating agent OR • gastrointestinal agent				
EMBASE 2. søgning	<u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u> • "death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion OR • respiratory system AND • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient AND • family OR • psychological aspect OR • interpersonal communication OR • Suction OR • patient positioning OR • alternative medicine	<u>Sprog:</u> Dansk, engelsk , tysk, svensk, norsk <u>År:</u> 2000 – juni 2011	17	5	0
Cinahl	Søgning S3, S6, S9, S10 og S11 nedenfor er kombineret med AND: S18: S3 AND S6 AND S9 S17: S3 AND S9 (eksklusiv farmakologiske studier) S15: S3 AND S9 AND S11 S14: S3 AND S9 AND S10 S3, S6, S9, S10 og S11 er fremkommet ved at kombinere søgetermer med OR: • S3 ○ "Respiratory Sounds" OR ○ "Respiratory System" OR ○ "Respiratory Tract Diseases" OR ○ "Respiration Disorders" OR ○ "Secretions" OR ○ death rattle • S6		27 24	0 1 3 2	0 0 0 0

	- o • S9 ○ "Respiratory Therapy" ○ "Palliative Care" OR ○ "Terminal Care" OR ○ "Hospice Care" OR ○ "Terminally Ill Patients" OR ○ "Hospices" OR ○ "Cancer Patients" OR ○ "Hospice and Palliative Nursing" OR ○ "Death" • S10 ○ "Atropine" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Cholinergic Antagonists" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Gastrointestinal Agents" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Glycopyrrolate" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Octreotide Acetate" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Scopolamine" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Bronchodilator Agents" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Muscarinic Antagonists" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Parasympatholytics" • S11 ○ "Suction" OR ○ "Patient Positioning" OR ○ "Professional-Family Relations" OR ○ "Family" OR ○ "Psychology" OR ○ "Communication" OR ○ "Alternative Therapies"				
Psycinfo	• S6 ○ "Respiratory System" OR ○ death rattle OR ○ "Respiratory Tract Disorders" OR	Limits Periode 01.01.2 000-	55	5	0

	o "Respiration" AND • S7 - o "Death and Dying" OR - o "Palliative Care" OR - o "Terminal Cancer" OR - o "Terminally Ill Patients" OR - o "Hospice"	31.06.2011 Sprog: Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk			
Cochran e Library	• Death rattle • Noisy breathing		25	2	0
NHS Evidence	Death rattle		43	0	0
Hånd søgning/ref erenc elis ter			8	8	1
2013 søgning					
Udvalgte					
DATABA SE	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hi ts	Abs trac ts	Ful dte kst
PubMed	<u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion" OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" AND • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" AND • "Scopolamine/administration and dosage" OR • "Scopolamine/therapeutic use" OR • "Butylscopolammonium Bromide/administration and dosage" OR • "Butylscopolammonium Bromide/therapeutic use" OR	År: 01.05.2011 – 19.09.2013	5	0	0

• "Atropine/administration and dosage" OR "Atropine/therapeutic use" OR • "Muscarinic Antagonists/administration and dosage" OR • "Muscarinic Antagonists/therapeutic use" OR • "Octreotide/administration and dosage" OR • "Octreotide/therapeutic use" OR • "Glycopyrrolate/administration and dosage" OR • "Glycopyrrolate/therapeutic use" OR • "Cholinergic Antagonists/administration and dosage" OR • "Cholinergic Antagonists/therapeutic use" OR • "Bronchodilator Agents/administration and dosage" OR • "Bronchodilator Agents/therapeutic use" OR • "Gastrointestinal Agents/administration and dosage" OR • "Gastrointestinal Agents/therapeutic use" OR • "Parasympatholytics/administration and dosage" OR • "Parasympatholytics/therapeutic use" <u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion") OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" AND • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" AND • "Family/psychology" OR • "Communication" OR • "Health Communication" OR • "Suction" OR • "Moving and Lifting Patients" OR • "Complementary Therapies"				
	År: 01.05. 2011 – 19.09.2 013	0	0	0

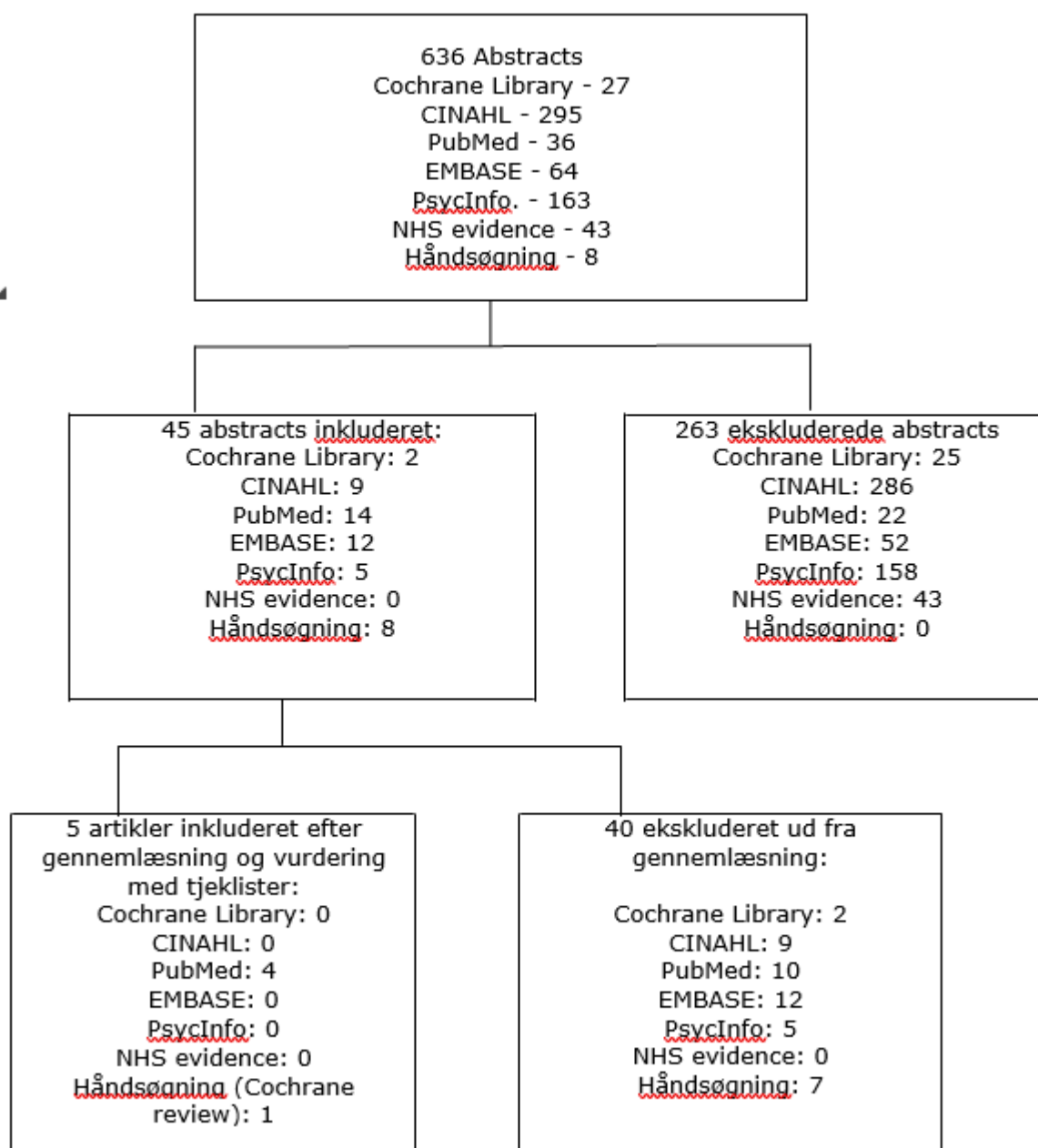
EMBASE		År:	8	0	0
1. søgning	<u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u> • death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion OR • respiratory system AND • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient AND • Scopolamine OR • Scopolamine bromide OR • Scopolamine butyl bromide OR • muscarinic receptor blocking agent OR • cholinergic receptor blocking agent OR • Octreotide OR • bronchodilating agent OR • gastrointestinal agent	2011 – juni 2013			
EMBASE 2. søgning	<u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u> • "death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion (process) OR • respiratory system AND • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient AND • family OR • psychological aspect OR • interpersonal communication OR • Suction OR • patient positioning OR • alternative medicine	År: 2011 – sep 2013	1	0	0
Cinahl	Søgning S3, S6, S9, S10 og S11 nedenfor er kombineret med AND: S18: S3 AND S6 AND S9 S17: S3 AND S9 (eksklusiv farmakologiske studier) S15: S3 AND S9 AND S11 S14: S3 AND S9 AND S10	År: 2011 – sep 2013 Akademiske tidsskri	57 16 13 7	2 0 1 0	0 0 0 0

	S3, S6, S9, S10 og S11 er fremkommet ved at kombinere søgetermer med OR: • S3 ○ "Respiratory Sounds" OR ○ "Respiratory System" OR ○ "Respiratory Tract Diseases" OR ○ "Respiration Disorders" OR ○ "Secretions" OR ○ death rattle • S6 ○ "Respiratory Therapy" • S9 ○ "Palliative Care" OR ○ "Terminal Care" OR ○ "Hospice Care" OR ○ "Terminally Ill Patients" OR ○ "Hospices" OR ○ "Cancer Patients" OR ○ "Hospice and Palliative Nursing" OR ○ "Death" • S10 ○ "Atropine" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Cholinergic Antagonists" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Gastrointestinal Agents" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Glycopyrrolate" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Octreotide Acetate" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Scopolamine" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Bronchodilator Agents" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Muscarinic Antagonists" (administration and dosage OR therapeutic use) OR ○ "Parasympatholytics" (administration and dosage OR therapeutic use)	fter	20		
--	---	------	----	--	--

	• S11 ○ "Suction" OR ○ "Patient Positioning" OR ○ "Professional-Family Relations" OR ○ "Family" OR ○ "Psychology" OR ○ "Communication" OR ○ "Alternative Therapies"				
Psycinfo	• S6 ○ "Respiratory System" OR ○ death rattle OR ○ "Respiratory Tract Disorders" OR ○ "Respiration" AND • S7 ○ "Death and Dying" OR ○ "Palliative Care" OR ○ "Terminal Cancer" OR ○ "Terminally Ill Patients" OR ○ "Hospice"	Limits Period : 2011- 2013	10 8	0	0
Cochran e Library	• Death rattle OR • Noisy breathing		2	0	0
I alt			63 6	50	5

Bilag 5

Flowchart over udvælgelse af litteratur



Bilag 6

Evidenstabel

Emne for klinisk retningslinje: Dødsrallen							
Evidens tabel omhandler: Dødsrallen							
Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolknings-type	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
K. Clark, D. C. Currow et al	2008	A Pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled study (Ib)	+	En palliativ enhed i Australien. 82 patienter screenet, 10 inkluderes	Pilotstudie af mindst 10 patienter med henblik på at sammenligne effekten af Sandostatin og Scopoderm på dødsrallen ved livets afslutning. Der gives enten 200 mikrogram Sandostatin eller 400 mg Hyoscine Hydrobromide subcutant, hvorefter patienten blev observeret i 6 timer. Ved ingen effekt blev der givet injektion med det andet præparat.	Der blev ikke påvist signifikant effekt i nogle af de to forsøgsarme. Det kan ikke anbefales at anvende Sandostatin til behandling af sekretraslen, pga. manglende dokumenteret effekt og prisniveau. Det anbefales, at der foretages kontrollerede studier hvor også	Der indgår kun få patienter. Resultatet bygger på en subjektiv vurdering (inkludering, scoring og behov for yderligere behandling). Det fremgår ikke tydeligt hvornår 2. præparat blev givet. Uddannelse af plejepersonale fremgår ikke.

						non-farmakologiske interventioner indgår. Desuden anbefales, at undersøge hvilken betydning tidspunktet for iværksættelse af behandling af sekretraslen har.	
Likar R. et al.	2008	Randomiseret dobbeltblindt studie (Ib)	++	En anæstesiologisk smerteklinik i Østrig inkluderede 13 patienter	At vurdere effekten af Glycopyrronium-Bromide overfor Scopolamine Hydrobromide på dødsrallen hos terminale cancerpatienter Gruppe A (7 patienter) modtog Scopolamine Hydrobromide 0,5 mg iv. hver 6. time. Gruppe B (6 patienter) modtog Glycopyrronium-Bromide 0,4 mg hver 6. time. Studiet forløb over 12 timer. Hver 2. time blev dødsrallen registreret efter en 1-5 punkt skala. Smerter og uro blev registreret efter en 1-3 punkt skala. Nødvendige sedativa og analgetica blev administreret individuelt på vanlig vis.	Glycopyrronium-Bromide (Robinul) 0,4 mg iv. hver 6. time gav en signifikant reduktion ($p=0,029$) i dødsrallen sammenlignet med Scopolamine Hydrobromide efter såvel 2 timer ($p=0,029$) som efter 12 timer (0,030). Der fandtes ingen forskel i registreringen af smerter og uro mellem grupperne.	Styrker: Randomisering. Dobbeltblinding. Skjult allokering. Plejepersonalet uddannet til registreringen. Studiet udgår fra et center. Ingen dropout. Ingen signifikante demografiske forskelle grupperne imellem Svagheder: Ingen placebogruppe. Få patienter (13). Plejepersonalet ratede patienterne. Høj repræsentation

							af lungekræft.
Likar R. et al.	2002	Randomiseret dobbelt blindet placebo kontrolleret studie (Ib)	++	31 patienter blev inkluderet fra gynækologisk og lungemedicinsk afsnit af en anæstesiologisk smerteklinik i Østrig.	At vurdere effekten af Scopolamine Hydrobromide på dødsrallen hos terminale cancerpatienter. Gruppe A (15 patienter) modtog Scopolamine Hydrobromide 0,5 mg iv. eller sc. hver 4. time. Gruppe B (16 patienter) modtog NaCl 1 ml. iv. eller sc. hver 4. time. Efter 12 timer blev studiet åbnet og patienter i begge grupper modtog Scopolamine Hydrobromide 0,5 mg. iv eller sc. hver 4. time. Dødrallen blev registreret hver 2. time efter en 1-5 punkt skala. Smerter og uro blev registreret efter en 1-3 punkt skala. Nødvendige sedativa og analgetica blev administreret individuelt på vanlig vis.	De første 10 timer udviste Gruppe A en ikke signifikant reduktion i dødsrallen. Der var signifikant flere smerteklager i Gruppe A (p=0,04) og større tendens til uro i Gruppe A. Denne forskel var ikke signifikant.	Plejepersonalet uddannet til registreringen. Studiet udgår fra et center. Ingen dropout. Ingen signifikante demografiske forskelle grupperne imellem. Plejepersonalet ratede patienterne. Høj repræsentation af lungekræft.
Wee B et al.	2010	Systematisk review (Ia)	++	32 studier identificeres og scores og data ekstraheres.	Formålet med dette review er at beskrive og vurdere evidensen i forhold til farmakologiske og non-	Der findes ikke beviser på, at interventioner, det være sig	Stor grundighed i søgning. Stringent inddragelse af Randomiserede

					farmakologiske interventioner anvendt til behandling af dødsrallen hos patienter tæt på døden.	farmakologiske eller ikke-farmakologiske, er overlegne i forhold til placebo i behandlingen af dødsrallen. Det anerkendes at det kan være vanskeligt at undlade at iværksætte behandling, grundet hensynet til pårørende.	kontrollerede studier.
Wildiers H et al.	2009	Prospective, randomiseret multicenter studie (Ib)	+	333 patienter fra seks belgiske palliative afsnit blev randomiseret til 3 grupper. Ikke kun kræftpatienter	Patienterne fik henholdsvis Atropine 0,5 mg subcutant som bolus efterfulgt af 3 mg/24 timer, Buscopan 20 mg som bolus efterfulgt af 60 mg/24 timer eller Scopalamin 0,25 mg efterfulgt af 1.5 mg /24 timer. For alle tre grupper gælder, at man startede med bolus, for derefter enten at dosere hver 4 time eller give kontinuerlig infusion.	Dødsrallen blev reduceret til et ikke forstyrrende niveau eller forsvandt efter én time hos henholdsvis 42% (Atropin), 42% (Buscopan) og 37 % (scopalamin). Effekten er ikke signifikant grupperne imellem. Effekten øges op til 48 timer.	Ingen placebo-gruppe, ikke blindet

Bilag 7

Resumé af retningslinjen

Klinisk retningslinje for lindring af dødsrallen hos voksne uafvendelige døende kræftpatienter over 18 år.			
Arbejds-gruppe	Jacob Thellesen, Afdelingslæge, Palliativt Team i Vejle og Sct. Maria Hospice Center i Vejle. Lene Uhrenholt sygeplejerske, Hospice Limfjord Skive. Lena Balle, sygeplejerske, Palliativ Enhed, Hillerød Hospital. Pia Steinaa, sygeplejerske, Diakonissestiftelsens Hospice, Conny Sønderby, sygeplejerske, Anker Fjord Hospice, Brita Jørgensen, sygeplejerske, Det Palliative Team, Århus Kontaktperson: Jacob Thellesen, Afdelingslæge, Palliativt Team i Vejle og Sct. Maria Hospice Center i Vejle, jacob@thellesen.dk, tlf. 76 40 16 00. Konsulenter: Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har metodevurderet retningslinjen. Marianne Espenhain Nielsen, bibliotekar, Palliativt Videnscenter. Har foretaget den systematiske litteratursøgning.		
Godkendt af	Godkendt: 29.08.2013	Dato for revision: 29.02.2016	Ophørs dato: 28.08.2016
Baggrund	Dødsrallen er et hyppigt forekommende symptom ved livets afslutning og hyppigheden angives at variere fra 23 – 92 % de sidste 48 timer af patienternes liv. Der foreligger ingen dokumentation af patientens oplevelse af dødsrallen, men dødsrallen kan være en meget ubehagelig oplevelse for de pårørende. Der hersker stor usikkerhed omkring, hvordan dødsrallen behandles, både farmakologisk og nonfarmakologisk og dødsrallen kan udfordre sygeplejersker og læger, på deres faglighed, i deres forsøg på at give patienten en fredfyldt og værdig død. Hidtil har der manglet retningslinjer for behandling af dødsrallen, hvorfor lindring af dødsrallen i øjeblikket baseres efter god klinisk praksis. Farmakologisk behandling med antimuscarine farmaka kan give bivirkninger og har desuden samfundsøkonomiske omkostninger og det er derfor vigtigt at behandlingen har en effekt. Det er således centralt at afdække, hvorvidt der er evidens for, at antimuscarine farmaka og nonfarmakologiske interventioner reducerer dødsrallen		

	hos uafvendeligt døende kræftpatienter over 18 år med dødsrallen som symptom.
--	---

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

Den kliniske retningslinje kan, mod angivelse af kilde, frit citeres helt eller delvis i ikke kommercielle sammenhænge. Indgår de i kommercielle sammenhænge skal der indgås specifik aftale.