

Titel	Klinisk retningslinje for lindring af dødsrallen hos voksne uafvendelige døende kræftpatienter over 18 år.
Indeksering	<p>Hovedsøgeord: Respiration og cirkulation</p> <p>Indeks søgeord:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terminal • Cancer • Dødsrallen
Forfattergruppe	<p>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 Universitetshospital.</p> <p>Kontaktperson: Jacob Thellesen, Afdelingslæge, Palliativt Team i Vejle og Sct. Maria Hospice Center i Vejle, jacob@thellesen.dk, tlf. 76 40 16 00.</p> <p>Konsulenter: Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., akademisk medarbejder, DMCG-PAL. Har fortaget den systematiske litteratursøgning i 2013 samt metodevurderet retningslinjen. Marianne Espenhain Nielsen, bibliotekar, Palliativt Videnscenter. Har foretaget den systematiske litteratursøgning i 2011.</p>
Godkendelse	<p>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)</p>
Dato	<p>Godkendt dato:29.08.13 Revisions dato:29.02.16 Ophørs dato:28.08.16</p>

Bedømmelse	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
Målgruppe	Sygeplejersker, social- og sundhedsassistenter, fysioterapeuter, læger og andre faggrupper, der behandler uafvendeligt døende kræftpatienter > 18 år med dødsrallen.
Baggrund	<p>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).</p> <p>Hyppighed: Dødsrallen er et hyppigt forekommende symptom ved livets afslutning. Hyppigheden angives varierende fra 23 – 92 % i de sidste 48 timer af patienternes liv (3,4,5,6,7). 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).</p> <p>Begrebsafklaring: Dødsrallen er den lyd, som opstår, når luft passerer over eller igennem ophobet sekret i svælget eller bronchieerne (8).</p> <p>Der findes to typer dødsrallen (7,8):</p> <p>1) Type 1 involverer sputsekretionen, som akkumulerer i patientens sidste timer pga. ophørt hoste og synkerefleks. Type 1 er prognostisk tegn på at døden indtræder indenfor 1 - 3 døgn.</p> <p>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.</p> <p>Denne kliniske retningslinje omhandler type 1 dødsrallen,</p>

idet 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 stillingskift med henblik på mobilisation af sekretet og derved reduktion af den generende lyd (11,4) (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 (5,6,7,15).

Problemstilling:

Hidtil har der manglet standarder for behandling af dødsrallen. Lindring af dødsrallen baseres i øjeblikket på god klinisk praksis, såsom lejringsskift 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.

Patientgruppen:

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

Præparater:

I retningslinjen omtales følgende typer

	<p>anticholinergika/antimuscarine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Glycopyrrrolat. 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 medikamentene).
Formål	Formålet med den kliniske retningslinje er at opstille evidensbaserede kliniske anbefalinger for behandling og pleje af uafvendeligt døende kræftpatienter > 18 år med dødsrallen således, at symptomet lindres.
Metode	<p>Fokuserede spørgsmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvilken evidens er der for, at antikolinergika (henholdsvis Hyoscine Hydrobromide, Hyoscine Butylbromide, Glycopyrronium, Octreotide og Atropine)) har større effekt på dødsrallen hos uafvendeligt døende kræftpatienter >18 år end ingen antikolinergika? • Hvilken evidens er der for, at ét antikolinergika har større effekt på dødsrallen sammenlignet med andre antikolinergika hos uafvendelige døende kræftpatienter >18 år? • Hvilken evidens er der for, at non-farmakologisk intervention (lejrings-skift, sugning) har større effekt på dødsrallen hos uafvendeligt døende kræftpatienter > 18 år end ingen non-farmakologisk behandling? <p>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</p>

struktureret litteratursøgning, som beskrevet nedenfor. En detaljerede søgeprotokol kan ses i bilag 4.
Litteratursøgning 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, Glycopyronium 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).

Vurdering af litteratur:

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 studierne 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.

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.

Kildekritik:

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 (5,6,7,15), 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 (5,6,7,15). 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).

Etiske overvejelser:

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).
Litteratur gennemgang	<p>Farmakologisk behandling med antimuscarine farmaka</p> <p><u>Sammenligning af effekten af Hyoscine Hydrobromide med placebo:</u></p> <p>I et Cochrane review fra 2010 søgtes på randomiserede kvantitative studier omhandlende dødsrallen (27) (Ia). Et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie med 31 terminale cancerpatienter opfyldte alle inklusionskriterierne (7)(Ib). Patienterne var rekrutteret fra lungemedicinske og gynækologiske afdelinger på Klagenfurt landsdelshospital i Østrig.</p> <p>I studiet blev effekten af Hyoscine Hydrobromides effekt på dødsrallen sammenlignet med placebo. Plejepersonale var uddannet til registreringen af dødsrallen.</p> <p>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 hørbare 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.</p> <p>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)(Ia) (7) (Ib).</p> <p><u>Sammenligning af effekten af forskellige farmaka:</u></p> <p>I ovennævnte Cochrane review (27) (Ia) blev 3 studier, der sammenlignede effekten af forskellige farmaka, inkluderet (5) (Ib) (6) (Ib) (15) (Ib).</p>

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)(Ib). 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 sekretrasle 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) (Ia) (6) (Ib).

Opsummering af de farmakologiske artikler:

Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm®) vs. Placebo:

Hyoscine Hydrobromide har ikke en signifikant større effekt på dødsrallen end placebo (7)(Ib). 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) (Ib).

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)(Ib). Octreotide kan pga. udokumenteret effekt og høj pris ikke anbefales (15) (Ib).

Glycopyrroniumbromide vs. Hyoscine Hydrobromide:

Glycopyrroniumbromide gav signifikant større reduktion i dødsrallen end Hyoscine Hydrobromicum (6)(Ib).

Nonfarmakologisk behandling:

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

Formulering af anbefalinger

Den kliniske retningslinjes anbefalinger er baseret på

ovenstående evidens. Der var i gruppen enighed om formulering af anbefalingerne.

Afprøvning af retningslinjens anbefalinger

Da dette er første version af retningslinjen, er retningslinjens anbefalinger ikke afprøvet på målgruppen udover det, der er beskrevet i litteraturgennemgangen.

Organisatoriske hindringer ved at følge retningslinjens anbefalinger

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

Økonomiske hindringer ved at følge retningslinjens anbefalinger

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 ®).

Fremtidig 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.

Anbefalinger	<p>Anticholinergisk / antimuscarin behandling af dødsrallen</p> <p>Nedenstående anbefalinger kan opsummeres med, at dødsrallen bør behandles med Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) eller Glycopyrroniumbromide (Robinul ®):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm ®), Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) og Atropine (Atropin "DAK" ®) har samme reducerende effekt på dødsrallen (5) (Ib) A., men Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) bør anvendes til at behandle dødsrallen frem for Atropine og Hyoscine Hydrobromide, da Atropine kan have alvorlige bivirkninger (25) og da der i et andet studie er fundet evidens for, at Hyoscine Hydrobromide ikke har en effekt på dødsrallen (7) (Ib) A. 2. Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) bør anvendes til at behandle dødsrallen frem for Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm ®) (6) (Ib) A. <p>For dosis anbefalinger for Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) og Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) se bilag 3.</p> <p>Nonfarmakologisk behandling: Der kan ikke opstilles anbefalinger om non-farmakologiske interventioner (lejrings skift, sugning) målrettet dødsrallen pga. manglende evidens.</p>
Monitorering	<p>Standard 1: 90 % af læger og sygeplejersker i palliative enheder/hospices skal undervises i anbefalingerne om anticholinergika/antimuscarine til behandling af dødsrallen indenfor 3 måneder fra ansættelse.</p> <p>Indikator 1: Andel af læger og sygeplejersker i palliative enheder/hospices, der er informeret indenfor 3 måneder fra ansættelse igennem introduktions eller uddannelsesprogrammer om anticholinergika/antimuscarine.</p>

	<p>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.</p>
<p>Referencer</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats 2011. [2.12.2011] Lokaliseret på: http://www.sst.dk/publ/Publ2011/SYB/Palliation/PalliativeIndsats_anbef.pdf 2. Ellershaw J, Ward C (2003). Care of the dying patient: the last hours or days of life. British Medical Journal Vol. 326. 4. Jan. 2003 p. 30-34 3. Hipp B, Letizia M J. Understanding and responding to The Death Rattle in Dying Patients. Medsurg Nursing. 2009, Jan/feb. Vol. 18/No.1 4. Ferris F, Emanuel L et al. "Competency in End of Life Care: Last Hours of Life". 2003:s. 608 5. Wildiers H, Dhaenekint C et al. (2009) Atropine, Hyoscine Butylbromide, or Scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. Journal of Pain Symptom Management. 2009 Jul; 38 (1):124-33. Epub 2009 Apr 9. 6. Likar R, Rupacher E et al. Die Wirkung von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit Scopolamin-Hydrobromicum beim terminalen Rassel. Wiener Klinische Wochenschrift, The Middle European Journal of Medicine 2008 120(21-22):679-683 7. Likar R, Molnar M, Rupacher E et al. (2002).

	<p>Klinische untersuchung über de Wirkung von Scopolamin-Hydrobromicum beim terminalen Rasseln (randomisierte, doppelblind, plazebokontrollierte Studie) Palliativ medicine 2002; 3:15-19</p> <p>8. Morita I, Hyodro I et al. Incidence and Underlying Etiologies of Bronchial Secretion in Terminally cancer Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Study. Journal of Pain and Symptom Management, 2004, Vol. 27, 6.</p> <p>9. Ferrel BR, Coyle N. "Textbook of Palliative Nursing". Oxford University Press, Second Edition, 2006:255 – 257.</p> <p>10. Lorenzen I, Bendixen GH og Hansen NE. Medicinsk Kompendium Bind 1, 15. udgave, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1999: 1308-1309</p> <p>11. Beyer N, Poulsen I. Inaktivitet og immobilitet- i et tværfagligt perspektiv. 2010. 2. udgave: 85-86.</p> <p>12. Bradley K, Wee B & Samar A (2010). Management of death tattle: What influences the decision making of palliative medicine doctors and clinical nurse specialists? Progress in Palliative Care, 2010, Vol.18(5): 270-274Research article</p> <p>13. Wee BL, Coleman PG et al. (2006). The sound of death rattle I: Are relatives distressed by hearing this sound? Palliativ Medicnine. 2006; 20 (3):171-175</p> <p>14. Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH (2006).</p>
--	--

	<p>The sound of death rattle II: How do relative interpret the sound? Palliativ Medicine 20 (3):177-181</p> <p>15. Clark K, Currow D et al. (2008). 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. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2008;22(2):131-138</p> <p>16. Robert Twycross, Andrew Wilcock (red.) 3. udgave. Palliative Care Formulary. Palliativedrugs.com Ltd; 2007.</p> <p>17. Dawson HR. The use of transdermal Scopolamine in controlling death rattle. J Palliat Care 1989; 5: 31-33.</p> <p>18. Scopoderm. Dansk Lægemiddel Information A/S 2012. [14.12.2012] Lokaliseret på: http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/955</p> <p>19. Wisegeek. what is Hyoscine Hydrobromide? Wisegeek; 2012. [30.09.2012] Lokaliseret på: http://www.wisegeek.com/what-is-Hyoscine-Hydrobromide.htm</p> <p>20. Wisegeek. what is Hyoscine Butylbromide? Wisegeek; 2012. [30.09.2012] Lokaliseret på: http://www.wisegeek.com/what-is-Hyoscine-Butylbromide.htm</p> <p>21. Buscopan. Dansk Lægemiddel Information A/S 2012. [14.12.2012] Lokaliseret på: http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/47</p>
--	---

- | | |
|--|--|
| | <p>22. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. New Zealand Datasheet. Manukau City: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority; 2010. [30.09.2012] Lokaliseret på: http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/b/Bu scopantabinj.pdf</p> <p>23. Robinul. Dansk Lægemiddel Information A/S 2012. [14.12.2012] Lokaliseret på: http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/50</p> <p>24. Sandostatin. Dansk Lægemiddel Information A/S 2012. [14.12.2012] Lokaliseret på: http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1193</p> <p>25. Heath AJ, McKeown R. Antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides; Monograph on Atropine. International Programme on Chemical Safety Evaluation (INCHEM); 2002. [30.09.2012] Lokaliseret på: http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/Atropine.htm</p> <p>26. Atropin "DAK". Dansk Lægemiddel Information A/S 2012. [14.12.2012] Lokaliseret på: http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/44</p> <p>27. Wee B, Hillier R. (2010). Interventions for noisy breathing in patients near to death. Cochrane Database (review). 2010 Jan 23;(1):CD005177.</p> |
|--|--|

Bilag	<ol style="list-style-type: none">1. Anbefalinger til personale om kommunikation med pårørende til patienter med dødsrallen2. Litteraturgennemgang om sugning og lejring3. Dosisanbefalinger for anticholinergica / antimuscarine4. Detaljeret søgestrategi5. Flowchart6. Evidenstabel7. Resumé af retningslinjen
Redaktionel uafhængighed	Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidragydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.
Interessekonflikt	Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

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 omhandlende sugning og lejrning****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).

Lejrning:

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**ANTICHOLINERGICA / ANTIMUSCARINICA 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
Virningen 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-hjernebarrieren:	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,
(16, 23). døsigthed, urinretension, synsforstyrrelser.

IKKE evidens for at anbefale**Octreotide**

Krydser blod-hjernebarrieren:	Nej
Føres i DK:	Ja.
Formulering:	Inj. Sandostatin 50/100/200 mikg/ml
Virkingen indsætter:	30 minutter.
Maksimal effekt:	30 minutter.
Virknings varighed:	8 timer
Plasma halveringstid:	1,5 timer.
Dosering:	50-100-200mikgsubcutant
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-hjernebarrieren:	Ja
Føres i DK:	Ja.
Formulering:	Inj. Atropin 1 mg/ml / Øjendråber Atropin opløsning 1%
Virkingen indsætter:	Information ikke fundet.
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, arytm, 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

Virningen indsætter: Gradvist efter påsætning.

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, allergisk 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. Døgn dosis 1,2 – 2,4 mg.

(16-19).

Bilag 4

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 skemaet.

2011 søgning					
					Udvalgte
DATA BASE	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hi ts	Abs trac ts	Ful dte kst
PubMed	<p><u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion" OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "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 	<p><u>Sprog:</u> Dansk, engelsk , tysk, svensk, norsk</p> <p><u>År:</u> 01.01. 2000 – 07.06.2 011</p>	31	14	4



	<p>dosage" OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • "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" <p><u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion") OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Family/psychology" OR • "Communication" OR • "Health Communication" OR • "Suction" OR • "Moving and Lifting Patients" OR • "Complementary Therapies" 	<p><u>Sprog:</u> Dansk, engelsk , tysk, svensk, norsk</p> <p><u>År:</u> 01.01. 2000 – 07.06.2 011</p>			
<p>EMBASE 1. søgning</p>	<p><u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion OR • respiratory system <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient <p>AND</p>	<p><u>Sprog:</u> Dansk, engelsk , tysk, svensk, norsk</p> <p><u>År:</u> 2000 – juni 2011</p>	<p>38</p>	<p>7</p>	<p>0</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p><u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion OR • respiratory system <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • family OR • psychological aspect OR • interpersonal communication OR • Suction OR • patient positioning OR • alternative medicine 	<p><u>Sprog:</u> Dansk, engelsk , tysk, svensk, norsk</p> <p><u>År:</u> 2000 – juni 2011</p>	17	5	0
Cinahl	<p>Søgning S3, S6, S9, S10 og S11 nedenfor er kombineret med AND:</p> <p>S18: S3 AND S6 AND S9</p> <p>S17: S3 AND S9 (eksklusiv farmakologiske studier)</p> <p>S15: S3 AND S9 AND S11</p> <p>S14: S3 AND S9 AND S10</p> <p>S3, S6, S9, S10 og S11 er fremkommet ved at kombinere søgetermer med OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S3 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiratory Sounds" OR ○ "Respiratory System" OR ○ "Respiratory Tract Diseases" OR ○ "Respiration Disorders" OR ○ "Secretions" OR ○ death rattle • S6 		2 12 27 24	0 1 3 2	0 0 0 0



	<ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiratory Therapy" • S9 <ul style="list-style-type: none"> ○ "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 <ul style="list-style-type: none"> ○ "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 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Suction" OR ○ "Patient Positioning" OR ○ "Professional-Family Relations" OR ○ "Family" OR ○ "Psychology" OR ○ "Communication" OR ○ "Alternative Therapies" 				
Psycinfo	<ul style="list-style-type: none"> • S6 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiratory System" OR ○ death rattle OR ○ "Respiratory Tract Disorders" OR 	Limits <u>Periode</u> 01.01.2 000-	55	5	0



	<ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiration" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • S7 ○ "Death and Dying" OR ○ "Palliative Care" OR ○ "Terminal Cancer" OR ○ "Terminally Ill Patients" OR ○ "Hospice" 	31.06.2011			
Cochrane Library	<ul style="list-style-type: none"> • Death rattle • Noisy breathing 		25	2	0
NHS Evidence	Death rattle		43	0	0
Hånd søgning/ referencelister			8	8	1
2013 søgning					
Udvalgte					
DATABASE	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hits	Abstracts	Fuldstk
PubMed	<p><u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Respiratory Sounds" OR • "Respiratory System/drug effects" OR • "Respiratory System/secretion" OR • "Respiration Disorders/drug therapy" OR • "Bodily Secretions/drug effects" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Palliative Care" OR • "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR • "Terminally Ill" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "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



	<ul style="list-style-type: none"> • "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" <p><u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Respiratory Sounds" OR "Respiratory System/drug effects" OR "Respiratory System/secretion") OR "Respiration Disorders/drug therapy" OR "Bodily Secretions/drug effects" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Palliative Care" OR "Terminal Care" OR • "Hospice Care" OR "Terminally Ill" <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Family/psychology" OR "Communication" OR • "Health Communication" OR "Suction" OR • "Moving and Lifting Patients" OR "Complementary Therapies" 	<p>År: 01.05. 2011 – 19.09.2 013</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>EMBASE</p>		<p>År:</p>	<p>8</p>	<p>0</p>	<p>0</p>



<p>1. søgning</p>	<p><u>Søgning efter farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion OR • respiratory system <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>2011 – juni 2013</p>			
<p>EMBASE 2. søgning</p>	<p><u>Søgning efter non-farmakologiske interventioner:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "death rattle" OR • breathing disorder OR • secretion (process) OR • respiratory system <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • terminal care OR • hospice care OR • palliative therapy OR • terminally ill patient <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • family OR • psychological aspect OR • interpersonal communication OR • Suction OR • patient positioning OR • alternative medicine 	<p>År: 2011 – sep 2013</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>Cinahl</p>	<p>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</p>	<p>År: 2011 – sep 2013 Akademi-tidsskri</p>	<p>57 16 13 7</p>	<p>2 0 1 0</p>	<p>0 0 0 0</p>

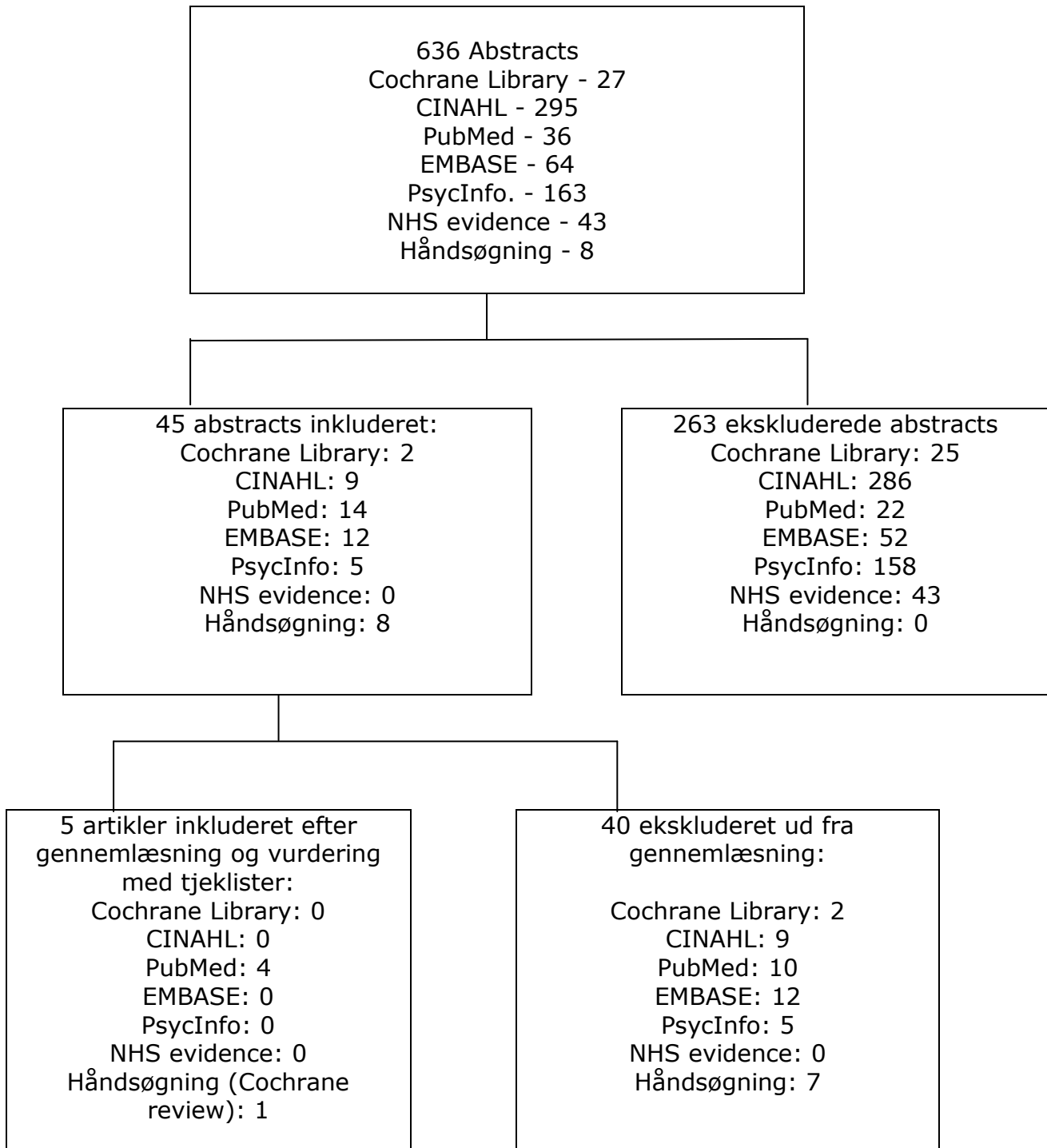


	<p>S3, S6, S9, S10 og S11 er fremkommet ved at kombinere søgetermer med OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S3 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiratory Sounds" OR ○ "Respiratory System" OR ○ "Respiratory Tract Diseases" OR ○ "Respiration Disorders" OR ○ "Secretions" OR ○ death rattle • S6 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiratory Therapy" • S9 <ul style="list-style-type: none"> ○ "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 <ul style="list-style-type: none"> ○ "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		
--	---	------	----	--	--



	<ul style="list-style-type: none"> • S11 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Suction" OR ○ "Patient Positioning" OR ○ "Professional-Family Relations" OR ○ "Family" OR ○ "Psychology" OR ○ "Communication" OR ○ "Alternative Therapies" 				
Psycinfo	<ul style="list-style-type: none"> • S6 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Respiratory System" OR ○ death rattle OR ○ "Respiratory Tract Disorders" OR ○ "Respiration" AND • S7 <ul style="list-style-type: none"> ○ "Death and Dying" OR ○ "Palliative Care" OR ○ "Terminal Cancer" OR ○ "Terminally Ill Patients" OR ○ "Hospice" 	Limits Periode : 2011- 2013	10 8	0	0
Cochran e Library	<ul style="list-style-type: none"> • Death rattle OR • Noisy breathing 		2	0	0
I alt			63 6	50	5

Flowchart over udvælgelse af litteratur



Bilag 6

Evidenstabel

Emne for klinisk retningslinie: 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 sekretaslen, 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.	<p>At vurdere effekten af Scopolamine Hydrobromide på dødsrallen hos terminale cancerpatienter.</p> <p>Gruppe A (15 patienter) modtog Scopolamine Hydrobromide 0,5 mg iv. eller sc. hver 4. time.</p> <p>Gruppe B (16 patienter) modtog NaCl 1 ml. iv. eller sc. hver 4. time.</p> <p>Efter 12 timer blev studiet åbnet og patienter i begge grupper modtog Scopolamine Hydrobromide 0,5 mg. iv eller sc. hver 4. time.</p> <p>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.</p>	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.

Arbejdsgruppe	<p>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</p> <p>Kontaktperson: Jacob Thellesen, Afdelingslæge, Palliativt Team i Vejle og Sct. Maria Hospice Center i Vejle, jacob@thellesen.dk, tlf. 76 40 16 00.</p> <p>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.</p>		
Godkendt af	Godkendt: 29.08.2013	Dato for revision: 29.02.2016	Ophørs dato: 28.08.2016
Baggrund	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>		

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

Formål	Formålet med den kliniske retningslinje er at opstille evidensbaserede kliniske anbefalinger for behandling og pleje af uafvendeligt døende kræftpatienter med dødsrallen således, at symptomet lindres.
Anbefalinger	<p>Anticholinergisk / antimuscarin behandling af dødsrallen.</p> <p>Nedenstående anbefalinger kan opsummeres med, at dødsrallen bør behandles med Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) eller Glycopyrroniumbromide (Robinul ®):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm ®), Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) og Atropine (Atropin "DAK" ®) har samme reducerende effekt på dødsrallen (5) (Ib) A., men Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) bør anvendes til at behandle dødsrallen frem for Atropine og Hyoscine Hydrobromide, da Atropine kan have alvorlige bivirkninger (25) og da der i et andet studie er fundet evidens for, at Hyoscine Hydrobromide ikke har en effekt på dødsrallen (7) (Ib) A. 2. Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) bør anvendes til at behandle dødsrallen frem for Hyoscine Hydrobromide (Scopoderm ®) (6) (Ib) A. <p>For dosisanbefalinger for Hyoscine Butylbromide (Buscopan ®) og Glycopyrroniumbromide (Robinul ®) se bilag 3.</p> <p>Nonfarmakologisk behandling: Der kan ikke opstilles anbefalinger om non-farmakologiske interventioner målrettet dødsrallen pga. manglende evidens.</p>
Monitorering	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>



Referencer	<p>5. Wildiers H, Dhaenekint C et al. (2009) Atropine, Hyoscine Butylbromide, or Scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. Journal of Pain Symptom Management. 2009 Jul; 38 (1):124-33. Epub 2009 Apr 9.</p> <p>6. Likar R, Rupacher E et al. Die Wirkung von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit Scopolamin-Hydrobromicum beim terminalen Rasseln. Wiener Klinische Wochenschrift, The Middle European Journal of Medicine 2008 120(21-22):679-683</p> <p>7. Likar R, Molnar M, Rupacher E et al. (2002). Klinische untersuchung über de Wirkung von Scopolamin-Hydrobromicum beim terminalen Rasseln (randomisierte, doppelblind, plazebokontrollierte Studie) Palliativ medicine 2002; 3:15-19</p> <p>25. Heath AJ, McKeown R. Antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides; Monograph on Atropine. International Programme on Chemical Safety Evaluation (INCHEM); 2002. [30.09.2012] Lokaliseret på: http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/Atropine.htm</p>
Link	