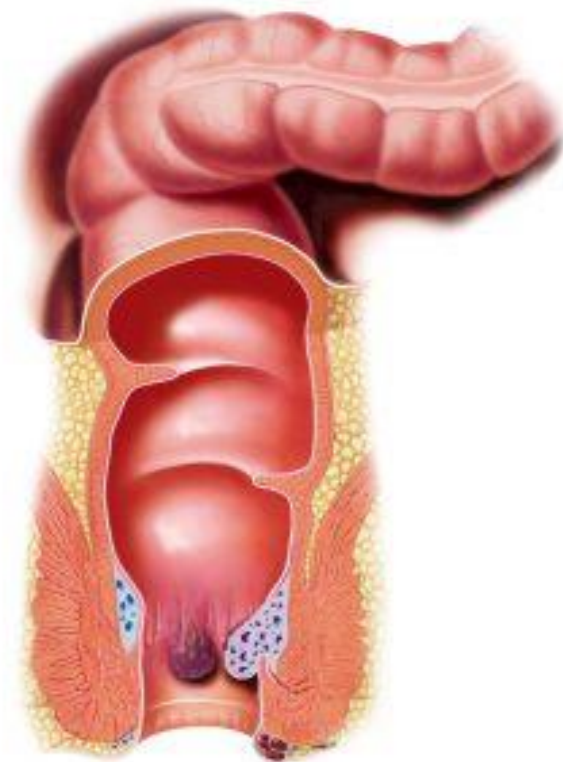


Hæmoridebehandling i almen praksis – er den evidensbaseret?



Forskningstræningshold nr. 38
Anna Kristine Krogh Brøndberg
Stine Bundgaard Pedersen

Vejleder: Professor Mogens Vestergaard

Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Formål	3
Baggrund	4
Vejledninger om diagnostik og behandling af hæmorider	6
<i>Lægehåndbogen</i>	6
<i>Dansk Kirurgisk Selskabs Vejledning</i>	6
<i>Promedicin.dk</i>	7
Behandling og udredning af hæmorider i Danmark	8
<i>Forbrug af kortikosteroider</i>	8
<i>Anoskopi</i>	9
Metode	10
<i>Primær litteratur gennemgang</i>	10
<i>Yderligere litteratursøgning mhp. kortikosteroider</i>	11
<i>Supplerende litteratur gennemgang</i>	11
Resultater	12
<i>Nyeste artikler</i>	12
<i>Cochrane review samt referencer</i>	15
<i>Information fra medicinalindustrien</i>	20
Diskussion	21
Konklusion	23
Referencer	24

Indledning

Hæmorider er en hyppig og ofte tabubelagt gene i den danske befolkning, som ofte fører til konsultationer i almen praksis. I forbindelse med vores ansættelse på kirurgisk afdeling, Randers Sygehus, som del af vores hoveduddannelsesforløb i almen medicin oplevede vi i proktologi ambulatoriet en del patienter, der blev henvist med hæmorider efter de var forsøgt behandlet med lokalvirkende kortikosteroidpræparater (Proctosedyl® eller Doloproct®). Her erfarende vi, at hovedparten af patienter initialt blev behandlet med fiber tilskud (HUSK eller Syliflor) i 6-8 uger før det blev vurderet om, de var kandidater til operation. De anvendte aldrig lokalvirkende kortikosteroid præparater. Denne tilgang til symptomlindring og behandling af hæmorider på den kirurgiske afdeling var meget anderledes end den vi kendte fra håndteringen i almen praksis. Vi undrede os derfor over forskellen i anvendelsen af lokalsteroid (almen praksis) og fiber tilskud (sygehusafdelingerne). Som en konsekvens heraf blev vi nysgerrige på, om der i almen praksis kan gøres en større indsats og anden behandling end de lokalt virkende salver, inden der evt. henvises til specialafdelinger, samt hvilken evidens der er for de anvendte behandlinger.

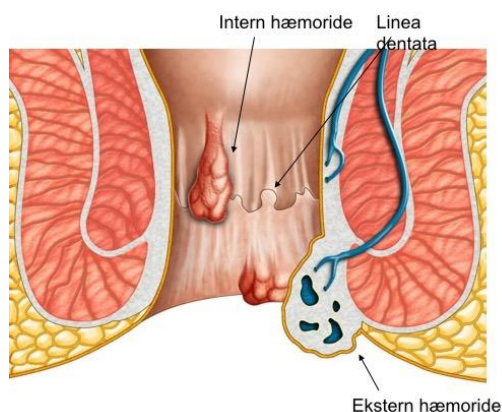
Formål

Formålet med opgaven er at undersøge den eksisterende evidens for anvendelsen af konservativ behandling i form af fibertilskud og lokalvirkende kortikosteroider.

Baggrund

Definition

Hæmorider er vaskulære udvidelser/udposning fra de submukøst beliggende venøse plexer i den distale del af rectum og analkanalen. De inddeles i hhv. interne eller eksterne hæmorider på baggrund af deres placering ift. linea dentata, hhv. over og under (Figur 1).



Figur 1 Analkanalens anatomi med angivelse af placeringen af interne (over linea dentata) og eksterne hæmorider (under linea dentata).

Klassifikation, forekomst og ætologi

Hæmorider klassificeres traditionelt i fire grader (Goligher gradering):

Grad 1: Prolaberer ikke udenfor analåbningen, synlige vaskulære puder i analkanalen ved anoskopi.

Grad 2: Prolaberer når patienten presser/defækation/vasalva, spontan reposition.

Grad 3: Prolaberer konstant og må reponeres manuelt.

Grad 4: Prolaberer og kan ikke reponeres.

Den præcise forekomst af hæmorider i Danmark er uklar, men i et studie fra *Riss et al* (USA) anføres en prævalens på 39% i en population der gennemgik rutine screeningsprogram for colorectal cancer hvoraf 55% var asymptomatiske [1].

Ætologien til hæmoriders opståen er uklar og sandsynligvis multifaktoriel. Blandt de fremherskende teorier er afføringsstype, hvor specielt langvarig obstipation menes, at være af patogenetisk betydning[2][3]. Diarre er dog også blevet anført som en mulig disponerende faktor [4]. Andre studier peger på patienters toiletvaner, såsom varigheden af toiletbesøg og siddestillingen, som betydningsfulde faktorer til hæmoriders opståen[5]. Dette bl.a. underbygget af hypoteser om, at der ses færre problemer med hæmorider i lande, som ikke benytter keramiske toiletter, men i større udstrækning anvender 'squat stilling'[6]. Alder og bindevævs sammensætning/vitalitet i analkanalen menes ligeledes at spille en rolle[7].

Generelt er hæmorider en benign tilstand, men kan være forbundet med betydelige gener for patienterne, hvis de giver symptomer i form af smerte, udfyldning, blødning eller kløe.

Vejledninger om diagnostik og behandling af hæmorider

Den medicinske behandling af hæmorider er bl.a. omtalt i følgende materialer¹.

Lægehåndbogen

Diagnose:

- Sygehistorie mhp. evt. udløsende årsager og symptomer - blødning, smerter, prolaps og kløe.
- Objektiv undersøgelse med inspektion af anus, rectal eksploration og anoskopi.
- Ved mistanke om anden sygdom anbefales henvisning til skopi.

Generelle råd om behandling:

Grad 1 hæmorider: Laksantia, milde steroidsalver, samt lokalbedøvende salver ved smerter.

Grad 2 hæmorider: Ligatur med gummibånd.

Grad 3-4 hæmorider: Ligatur eller operation.

Egen behandling:

Undgå forstoppelse, sørg for sunde toiletvaner (f.eks. faste tømningstider, undgå lange siddetider og gå på toilettet når der er trang), undgå tunge løft samt langvarig stående stilling.

Desuden anbefales øget fiberindtagelse for at nedsætte risikoen for obstipation. Dette tiltag bør gennemføres i op til 6 uger for sufficient at kunne vurdere effekten på bedring af symptomerne samt mindske risiko for blødning.

Medicinsk behandling:

Lokalbehandling med hæmoridesalver med adstringerende, antiinflammatoriske, smerte- og kløestillende midler (hydrocortison eller flucortolon). Midler med antibiotika ønskes undgået. Patienten skal anbringe salven i analkanalen 2-3 gange dagligt i 1-2 uger. Der er i lægehåndbogen anført at effekten er tvivlsom, især ved stikpiller som hurtigt migrerer i rectum.

Dansk Kirurgisk Selskabs Vejledning

Henleder til at man generelt, gennem de sidste 20 år, har fået en mere konservativ behandlingsstrategi især ift. grad I-II hæmorider.

Diagnose:

- Anamnese: klarlægning af symptomgrad, blødninger, smerter, kløe, anal sekretion, besværliggjort hygiejne, toiletvaner, afføringsfrekvens, defækationsbesvær samt kost og fiber indtag.
- Objektiv undersøgelse: rektal eksploration og gradering ved anoskopi.

Behandling:

De nationale retningslinjer for henvisning i AKP-forløb skal følges (sundhed.dk). Mht. kost anbefales øget fiber indtag uden yderligere præcision samt evt. laksantia. Lokalbehandling med

¹ Information om kirurgisk behandling er ikke medtaget.

salve indeholdende steroid og lokal analgetika for at reducere smerte og ødem. Der påpeges at der ikke er nogen sikker kausal effekt af denne behandling, som anbefales ikke overstiger 3 uger pga. risikoen for udvikling af kontakt dermatitis. Behandling med suppositorier er uden effekt idet de migrerer til rectum og colon. Varme bade af perineum (Sitzbath) kan anvendes til smertelindring, sphinchter relaxation og bedret perianal hygiejne.

Promedicin.dk

Anbefaler rådgivning om kost, motion, hensigtsmæssige afføringsvaner og evt. lakserende behandling som førstevalg. Farmakologisk behandling bygger på klinisk erfaring og der anføres ringe evidens herfor. Behandlingsvejledning skal ses som erfaringsbaserede råd. Steroidholdige salver bør foretrækkes frem for suppositorier, da de virker lokalt på applikationsstedet og ikke migrerer til rectum. Der frarådes behandling med disse præparater i mere end 3 uger.

Behandling og udredning af hæmorider i Danmark

Forbrug af kortikosteroider

I almen praksis bruges ofte kortikosteroider til behandling af hæmorider. Tabel 1 viser antallet af danskere i behandling med kortikosteroider i 2017 fremsøgt via ATC kode. Det ses over 40.000 personer er i behandling med lokale kortikosteroid præparater hvert kvartal. Det fremgår dog ikke af tabellen hvad indikationen for behandling er og nogle tilfælde vil indikationen være f.eks. analfissurer.

Tabel 1 Forbrug af kortikosteroider i Danmark i 2017

	ATC kode	1. Kvt. 2017	2. Kvt 2017	3. Kvt 2017
Antal personer	C05AA Kortikosteroider	46.657	45.676	42.827
	C05AA01 Hydrokortison	7.995	7.857	6.576
	C05AA08 Flucortolon	39.906	39.064	37.278

- Antal personer og DDD, fordelt på ATC koder og periode. Fundet på esundhed.dk d.15/6 2018. For antallet af personer, kan samme person indgå i flere kvartaler og for både C05AA01 og C05AA08, men kan ikke indgå flere gange for samme præparat i et kvartal, da antallet opgøres på crp.nr.

De mest anvendte præparater i Danmark er hydrocortison (Proctosedyl®) og Flucortolon (Doloproct® og Ultraproct®). Proctosedyl® indeholder gruppe I glukokortikoid (hydrocortison), antibiotikum (framycetin), lokalanalgetikum (cinchocain) og adstringerende middel (aesculin) (promedicin.dk). Doloproct® indeholder gruppe II glukokortikoid (Flucortolon) og lokalanalgetikum (amidtypen) (promedicin.dk).

Det er i primærsektoren, at der hyppigst udskrives kortikosteroider. I Region Midt stod almen praksis i perioden 2007-2016 for hhv. 98% af recepterne med hydrocortison og 99% af recepterne med Flucortolon (medstat.dk). Af Tabel 2 ses, at det samlede behandlingsniveau har været stationært i perioden 2007-2016. Forbruget af hydrocortison er dog faldet mens forbruget af fluocortolon er steget tilsvarende.

Tabel 2 Antal personer i behandling med kortikosteroider i perioden 2007-2016 i Region Midt.

År	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
HYD	18.057	15.537	18.464	17.509	16.582	15.920	13.103	9.645	9.042	6.675
FLU	15.038	19.726	16.799	18.915	19.640	20.255	24.695	28.480	28.363	29.519
Steroid	31.202	33.114	33.704	33.967	34.562	34.599	34.960	36.208	35.655	34.797

hydrokortison (HYD), Fluocortolon (FLU) eller begge (Steroid) (medstat.dk).

Anoskopi

I vejledningerne fra både lægehåndbogen og Dansk Kirurgisk Selskab anbefales det, at foretage anoskopi i forbindelse med diagnosticeringen af hæmorider. Tabel 3 viser antallet af regninger med tillægsydelsen for anoskopi i Region Midt i 2017. Det ses, at der gennemsnitlig blev udført 350 anoskopier i kvartalet. Anoskopi giver en tillægsydelse på 95,90kr.

Tabel 3 Antallet af regninger med tillægsydelsen anoskopi i Region Midt i 2017

Periode	Antal regninger.
Total 2017	1.401
1. Kvt. 2017	413
2. Kvt. 2017	321
3. Kvt. 2017	322
4. Kvt. 2017	345

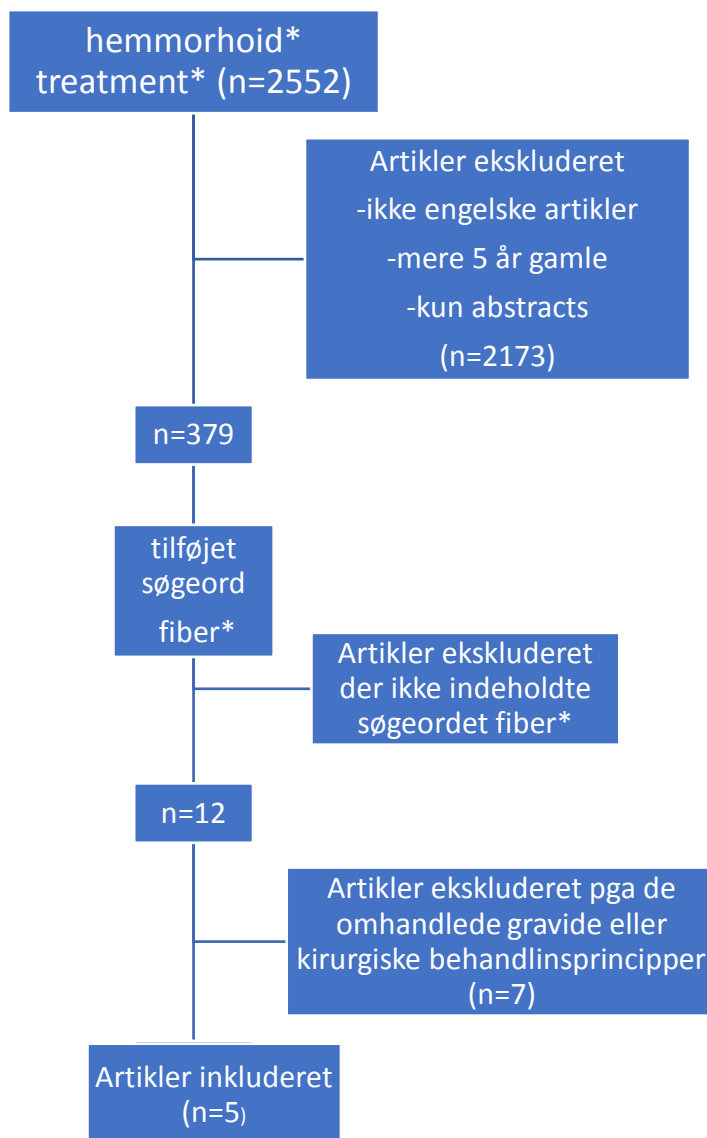
Tillægsydelsen 2136 (anoskopi). Oplyst fra region midt (Praksisadministrationen).

Metode

Primær litteratur gennemgang

Vi lavede en søgning via PubMed databasen d.03.05.2018 (se Figur 2). Det anvendte søgeord var "hemmorhoid treatment", hvilket gav 2552 artikler. Artikler der var mere end 5 år gamle, ikke engelsksprogede, ikke tilgængelig fuldtekst artikler blev ekskluderet. Søgning blev indsnævret ved at tilføje "fiber" som søgeord, hvilket resulterede i 12 artikler. Yderligere ekskluderedes 5 artikler grundet studiepopulationen var i) gravide (n=1), ii) fissurer og stenoser (n=1), iii) kirurgiske behandlingsprincipper (n=3). En artikel var uden referencer (n=1) og yderligere 1 artikel kunne ikke findes som fuldtekst (n=1).

Figur 2 Flowdiagram til det primære litteraturstudie



Yderligere litteratursøgning mhp. kortikosteroider

Vi foretog en yderligere søgning for at se på anvendelsen af lokalt virkende steroider til behandling af hæmorider. Her fandt vi ved søgning på hemmorhoid, steroid, treatment 12 artikler, hvoraf 1 var fundet i den primære litteratursøgning, 10 omhandlede hæmoridebehandling i specielle kliniske situationer f.eks. ved cancer og hos gravide. Vi fandt kun en artikel som omhandlede hæmorider og kortikosteroider og det var studie der sammenlignede brugen af fibrinolytisk behandling med rekombinant streptokinase (rSK) *versus* hydrocortison[8]. I dette studie var der ingen referencer der henviste til anvendelsen af hydrocortison eller evidensen herfor. Ved søgning på hemmorhoid, hydrocortison var der 2 artikler, den samme vedr. rSK samt én vedrørende gravide.

Søgning på hemmorhoid, treatment, flucortolon fremkom 3 artikler, igen ovenfor nævnt rSK, en om gravide og en som ikke omhandlede hæmorider.

Desuden gennemførte vi en søgning på Doloproct, Proctosedyl, Flucortolone og Hydrocortison på Det Europæiske lægemiddelagenturs hjemmeside (www.ema.europa.eu), hvor vi heller ikke fandt nogle relevante studier. (For hydrocortison findes to studier omk. binyrebarkinsufficiens). Vi har der udover kontaktet producenterne af Doloproct® (Bayer™) og Proctosedyl® (Sanofi™) og forespurgt om de havde anden tilgrundliggende evidens for anvendelsen.

Supplerende litteratur gennemgang

Som anført fandt vi kun review artikler i vores primære litteratursøgning. Vi ønskede dog i højere grad, at basere undersøgelsen på originale studier, der undersøgte effekten af fiber i behandlingen af hæmorider. Eftersom der i flere af review artiklerne blev refereret til et specifikt Cochrane review[9] og valgte vi derfor at fremsøge dette, samt de 7 artikler som dette var baseret på. Det var muligt at fremskaffe 5 af artiklerne. To artikler kunne vi ikke fremskaffe information om. Informationerne fra disse to artikler er således udelukkende baseret på oplysninger fra Cochrane reviewet.

Resultater

Nyeste artikler

1) Sandler et al., Rethinking what we know about hemorrhoids, 2018[10]

Formål: Gennemgang af den ifølge forfatterne nyeste litteratur og tilgængelige viden omkring behandling af hæmorider.

Metode: Artiklen har ikke noget metodeafsnit og det fremgår ikke hvorledes de har fundet frem til artiklerne eller hvilke udvælgelseskriterier de har anvendt.

Resultater: Hæmorider er en hyppig lidelse, som kun er ringe undersøgt, hvorfor en klar behandlingsvejledning er vanskelig at give. Forfatterne påpeger at forskning på området er studier af ringe kvalitet, samt lider under vanskelige studiedesigns pga. outcome kan være vanskeligt at kvantificere, idet der anvendes patientens subjektive symptomer (smerte, kløe, etc.). Forskellig varighed af symptomer før behandlingsstart kan påvirke resultater idet patienter har forskellige smertetærskler. Desuden får forskellige sværhedsgrader af hæmorider den samme behandling. Så til trods for et stort antal lægekontakter og udskrevet medicin er undersøgelse og valid forskning på området sparsom.

Begrænsninger: Artiklen mangler et metodeafsnit som beskriver hvorledes litteraturen er udvalgt.

2) Mott et al., Hemorrhoids: Diagnosis and treatment options, 2018[11]

Formål: Gennemgang af hypoteser for udviklingen af hæmorider, samt medicinsk og kirurgisk behandling af hæmorider.

Metode: Litteraturen til studiet angives at være identificeret vha. definerede key words på definerede søgemaskiner i perioden 02.06.2016 til 25.06.2017. Artiklen er en opdatering af en tidligere artikel (Mounsey et al. 2011; Hemorrhoids. Am fam. physician).

Resultater: Den medicinske førstelinjebehandling af hæmorider konkluderes i artiklen at være fibertilskud, øget væskeindtag, varme bade og lakserende midler. Derudover angiver den at håndkøbsmedicin som f.eks. indeholder kortikosteroider kan give kortvarig symptomlindring, men at der ikke er studier eller evidens til at anbefale disses effektivitet eller sikkerhed mht. langvarigt brug.

Begrænsninger: Der er ikke et reelt metodeafsnit, hvoraf det fremgår hvorledes artiklerne til forfatterens konklusioner er udvalgt. Artiklen får derfor præg af i højere grad at være en "ekspertvurdering" fremfor evidens baseret medicin.

3) Chang et al., Anal health care basics, 2016[12]

Formål: Systematisk gennemgang af forskellige anale lidelser (hæmorider, skintags, fissurer etc.) samt behandling af disse.

Metode: Intet metodeafsnit.

Resultater: Forfatterne anbefaler udredning af anale lidelser omfatter optag af grundig sygehistorie, samt objektiv undersøgelse med inspektion, rektal eksploration og anoskopi, hvis muligt. Som behandling af hæmorider nævnes fibertilskud (svt. ca.20g (Us department of agriculture, Us department of human service)) og væske, laksativer, Dibucaine 1% (analgeticum) og gode toiletvaner (f.eks. maks. 1-2 min). De fraråder anvendelse af badering, skånsom siddestilling ved toiletbesøg samt at man ikke bør anvende creme eller suppositorier med steroid da de ikke mener, at det har nogen dokumenteret effekt, men i stedet blot risikere at udtynde huden og resultere i dermatitis.

Begrænsninger: Intet metodeafsnit der redegør for søgestrategi eller kriterier for udvælgelse af referencer. Artiklen kommer til at fremstå mere som en "ekspert opinion" der bygger på anbefalinger udefra forfatterne egne opfattelser. Dette ses bl.a. ved manglende referencer i konkrete anbefalinger såsom at undgå kortikosterioder, som ovenfor omtalt.

4) Altomare et al., Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review, 2013[13]

Formål: Gennemgang af hyppighed og hypoteser for patogenesen til hæmorider, samt de non-operative behandlingsmuligheder ved forskellige grader af hæmorider. Desuden omtales emnet ift. mere specielle situationer såsom behandling af akut tromboserede hæmorider og hæmorider hos gravide.

Metode: Narrativ review artikel, hvor der redegøres for strategien til litteratursøgningen på PubMed, inklusion af artikler fra de seneste 30 år, samt specifikt hvilke MeSH-termer der er anvendt til dette.

Resultater: De non-operative behandlingsmuligheder gennemgås en af gangen med referencer til fremsøgte artikler. Behandlingerne inddeles i 6 grupper: i) diet og livsstil, ii) fiber, iii) phlebotonisk medicin, iv) lokalbehandling, v) tromboserede hæmorider og vi) hæmorider hos gravide. Under omtale af fiber som behandling nævnes at regulation af den intestinale transittid er første skridt i behandling. Uopløselige fibre (ispaghula husk, psyllium, steculia, eller uforarbejdet korn) viste at reducere blødningstendens og tilbagefald af hæmoridesygdom med en RR på 0.46, men havde ikke signifikant effekt på prolaps, smerte og svie. Det kan tage op til 6 uger før patienten mærker effekt.

Begrænsninger: Der er ikke gennemgået hvilke artikler der er udvalgt til reference frem for andre ved litteratursøgningen og det endelige antal af fremsøgte artikler fremgår ligeledes ikke. Under fiber er der ikke anført mængde af fiber hvordan og hvor meget forsøgspersonerne indtog. Den primære essens bliver til slut deres ekspertvurdering.

5) Higuero et al., Guidelines for the treatment of hemorrhoids, 2016[14]

Formål: Gennemgang af de nyeste guidelines for behandlingen af hæmorider ud fra eksisterende anbefalingerne i den franske forening for colo-proctologi.

Metode: Rapporten gennemgår guidelines fra det franske nationale selskab for colo-proctologi udarbejdet i 2014 med reference til evidens grader for anbefalingerne. Såfremt der ikke var data eller reference for anbefalingerne var guidelines udarbejdet ud fra ekspertvurderinger ud fra et numerisk system.

Resultater: Behandlingsanbefalingerne inddeles i 4 grupper, i) lokalbehandling med cremer mm. kan lindre symptomer på kort sigt, ii) modifikation af den intestinale transittid ved øget fiberindtag halverer blødnings og recidiv-risiko, iii) flebotonisk medicin kan anvendes til lindring af akutte symptomer, men der mangler studier som påviser effekt for at undgå recidiv, iv) NSAID, kortikosteroid og lokal analgetika, har de ikke kunnet finde videnskabelige data for virker, fraset for behandling af tromboserede hæmorider. De anbefaler at interne hæmorider skal behandles med en kombination af modifikation af intestinal transittid og ændring af afføringskonsistens, samt lokal behandling. Artiklen lister til slut en lang række med eksperter der har gennemført kritisk læsning af artiklen.

Tabel 4 Oversigt over nyeste review artikler.

Forfatter	Design	Land	Antal referencer	Resultater	Kommentarer
Sandler et al. 2018	Review	USA	4 artikler der omtaler dietbehandling med øget indtag af fiber og væske.	Konkluderer at evidensen om hvilken behandling af hæmorider der er bedst er sparsom og insufficient undersøgt.	Ingen metode beskrivelse for udvælgelse af artikler. Expert vurdering.
Mott et al. 2018	Review	USA	4 artikler om konservativ/medicinsk behandling.	Anbefaler fibertilskud. Angiver der ikke er studier som viser effekt eller sikkerhed af kortikosteroider.	Ingen metodebeskrivelse for udvælgelse af artikler. Expert vurdering.
Chang et al. 2016	Review	USA	Referere til 11 artikler i afsnittet om Hæmoride behandling	Anbefaler fiber, laksativer og gode toiletvaner. Fraråder steroidcremer.	Ingen metode beskrivelse.
Altomare et al 2013	Review	Italien	Referer til 4 artikler omkr. Fiber og hæmorider	Konservativ / non-kirurgisk behandling med diet/fiber anbefales til grad I-II hæmorider og som bridging til kirurgi. Om end viden på området mangler.	Ekspertvurdering.
Higuero et al. 2016	Review	Frankrig	3 artikler der refererer til fiber eller laksantia som behandling af hæmorider.	Anbefaler medicinsk behandling af akutte symptomer samt grad I-II hæmorider.	

Alonso-Coello et al., Laxatives for the treatment of hemorrhoids, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005[9]

Formål: At undersøge laksantia effekt på symptomer hos personer med hæmorider.

Metode: Syv originale artikler anvendes som datagrundlag. De blev identificeret og udvalgt efter, en i artiklen, udspecificeret søgestrategi. Kun randomiserede kontrollerede studier (RCT) der sammenlignede laksantia (fiber) med placebo eller ingen behandling (non-fiber) blev inkluderet. I alt indeholdt studierne poolede resultater fra 378 personer. Studiepopulationernes størrelser varierede fra 28-92 og alderen fra 23 til 71 år. Artiklerne blev publiceret i perioden 1974 til 1996. Resultaterne og statistikken er gennemført som en meta-analyse. Der er ikke set på steroid behandling i denne undersøgelse.

Resultater: Forfatterne finder en gavnlig effekt ved anvendelsen af laksativer (i form af fiber) i behandlingen af hæmorider. I det totale (poolede) datasæt finder de, at risikoen for ikke at opleve en bedring af symptomatiske hæmoriderne blev reduceret med 53% ved anvendelse af fiber ift. placebo/ingen intervention (risiko reduktion (RR) 0.47, 95% CI 0.32-0.68), hvilket var signifikant på tværs af alle studierne. Specielt fandtes en gavnlig effekt ved anvendelsen af fiber på forekomsten af blødninger (RR 0.50, 95% CI 0.28-0.89). Generelt fandt de en tendens til en favorabel effekt ved anvendelse af fibre på alle behandlings-effektparametrene dvs. prolaps (RR 0.79, 95% CI 0.37 to 1.67), smerte (RR 0.33, 95% CI 0.07-1.65) og kløe (RR 0.71, 95% CI 0.24 til 2.10), hvilket dog ikke var statistisk signifikant.

Begrænsninger: Som forfatterne selv anfører der risiko for publikations-bias samt at studiekvaliteten, som reviewet bygger på, vurderes til kun at være af moderat kvalitet pga. de relativt små studier.

Nedenfor omtales de 7 referencer som Cochrane reviewet funderes på.

1) Moesgaard et al., High-fiber Diet Reduces Bleeding and Pain in Patients with Hemorrhoids, 1982[15]

Formål: Undersøge effekten af højt fiber indtag i kosten til behandling af symptomatiske hæmorider.

Metode: Dobbelt-blindet placebo kontrolleret forsøg. 52 patienter med symptomatiske grad I-II hæmorider blev inkluderet i studiet. En patient frafaldt grundet behandlingssvigt. Patienterne blev randomiseret til 2 grupper i) interventionsgruppen fik kosttilskud ifa. psyllium fiber 20 gram opslæmmet i vand fordelt 3 gange i døgnet før hovedmåltiderne. ii) placebogruppen blev behandlet med et specialfremstillet kosttilskud (indeholdende lactose, sucrose, caramelog tritarzine). Pt. Blev undersøgt ved inklusion med kontrast røntgen undersøgelse. Patienter blev

evalueret ved opstart efter 6 uger og 3 mdr. med spørgeskema vedr. blødning, kløe, anal sekretion, prolaps og smerter ved defækation endvidere klinisk undersøgelse ifa. palpation proctoskopi og sigmoideoskopi.

Resultater: Studiet viser, at symptomer med blødning og smerter ved defækation svinder signifikant efter 6 ugers behandling i interventionsgruppen mod placebo. Ligeledes ses tendens til reduktion af kløe, anal sekretion og prolaps men disse ikke signifikante. Ved 3 mdr. follow-up kan der ikke findes signifikant effekt af behandling mod placebo. Studiet konkludere at de ikke entydigt kan anbefale fiber, til behandling af hæmorider men at det kan anvendes i ventetiden til kirurgi, artiklen mener dog at kirurgisk behandling er bedre.

Begrænsninger: Studiet er gammelt, det fremgår ikke hvorvidt patienterne fortsætter på fiber diet ved 3 mdr. evaluering eller om de ophøre efter de 6 uger. Deres anbefalinger/ ekspertvurdering om at kirurgi er bedre behandling også af grad I-II hæmorider, synes modstridende til de nuværende behandlingsvejledning fra Dansk Kirurgisk Selskab.

2) Broader et al., Evaluation of a bulk-forming evacuant in the management of haemorrhoids, 1974[16]

Formål: Undersøge om der er en gavnlig effekt ved at anvende fiber i behandlingen af hæmorider.

Metode: Et dobbeltblindet placebo kontrolleret studie med 40 patienter, som sammenlignede effekten af fiber (62% plantefibre²) med placebo (stivelse) i behandlingen af hæmorider. Alle patienter havde interne hæmorider og symptomer med blødning, ubehag eller prolaps. Der blev lavet en objektiv undersøgelse med sigmoideoskopi i differentialdiagnostisk øjemed. To personer blev ekskluderes i forsøgsperioden, pga. mangelen compliance i placebogruppen. Patienterne blev fulgt i 3 måneder før slutevaluering inkl. objektiv undersøgelse samt patientens vurdering af behandlingseffekten kvantificeret som bedring, forværring eller status quo.

Resultater:

Ud fra patienternes selvrapporering fandtes der ikke signifikant forskel i reduktion af blødningsgenerne (70% i steculia-gruppen *versus* 61% i stivelsegruppen angav bedring). Tolv patienter fra steculiagruppen og 10 fra placebogruppen angav effekt af behandlingen, hvilket ikke var signifikant forskelligt. Objektivt rapporteres at en tredjedel af hæmoriderne blev mindre, men uden påvist statistisk forskel mellem de to grupper.

Begrænsninger:

Populationsstørrelse (n=38) er en begrænsning ligesom follow-up perioden på 3 måneder er relativ kort til at vurdere effekten af behandlingen. Forfatterne beskriver selv, at det er vanskeligt objektivt at vurdere om hæmoriderne reelt blev mindre. Her må tænkes på en betydelig intra- og inter-observer bias, samt mulig dag til dag variation.

² Steculia

3) Foster et al., Controlled trial of bulk forming evacuants in the treatment of patients with haemorrhoids, 1979[17]

Artiklen kunne ikke findes på PubMed, men vi fandt den på Web of Science. Dog var det ikke muligt at få hverken artikel eller abstract. Derfor stammer vores information fra Cochrane reviewet som også angiver, at deres information kun stammer fra abstract. I alt 41 patienterne blev behandlet med fiber³ eller placebo i 1 måned. Studiet fandt en bedring af symptomer og anal-/rektal-tryk efter en måneds behandling i gruppen der have fået fiber. Ud fra ovenstående kan vi ikke gå dybere ind i studiet pga. manglende yderligere oplysninger.

4) Hunt et al., Fybogel in haemorrhoid treatment, 1981[18]

Formål: At teste effekten af fiber til behandling af grad 1-2 hæmorider mhp. at undgå progression og operation.

Metode: Dobbeltblindet randomiseret studie inkluderende 28 patienter med grad 1-2 hæmorider som havde blødning. Deltagerne blev randomiseret til fiber (Fybogel 6,3g 2 gange dagligt, n=15)⁴ eller placebo (kornfibre, n=13). Der blev foretaget sigmoideoskopi, graduering af hæmorider og obstipationssymptomer blev noteret ift. hyppighed, om patienten skulle presse samt varighed af toiletbesøg. Patienternes symptomer vurderedes efter 6 uger.

Resultater: Forfatterne konkluderer at patienterne i fibergruppen havde en signifikant mindre blødning sammenlignet med placebogruppen. Alle patienterne i fibergruppen fik samtidig behandlet obstipation ift. 4 af 9 (44%) i placebogruppen ($p < 0.05$). Der var sås også signifikant bedring i hæmoriderne vurderet ved den objektive undersøgelse ved 6 ugers follow-up. Forfatterne konkluderer derfor at fiber indtag er en god behandling af grad 1 og 2 hæmorider og kan afværge operation, samt at det giver en signifikant bedring for de patienter som også har obstipation.

Begrænsninger: Artiklen er skrevet som et letter, og mangler derfor informationer i forhold til en regulær artikel. Det er en lille studiepopulation. Generelt præsenteres data ikke (sikkert pga. letter-formatet) f.eks. beskriver de kun at grupperne er ens ved angivelse af en p-værdi, men har ikke nogen tabel til at understøtte det. Der er slet ingen diskussion vedrørende potentielle confundere eller bias i artiklen.

5) Jensen et al., Maintenance bran therapy for prevention of symptoms after rubber band ligation of third-degree haemorrhoids, 1988[19]

Formål: At undersøge effekten af fiberindtag hos patienter med grad 3 hæmorider behandlet med elastik ligatur (rubber band ligation, RBL).

³ Ispagula, hvide loppefrø (≈HUSK®)

⁴ Inspagula, hvide loppefrø (≈HUSK®)

Metode: I studiet indgik 101 personer, 9 patienter blev ekskluderet da de ikke fulgte protokollen, tilbage var 92 pt. Hvoraf 48 blev behandlet med RBL alene mod 44 der blev behandlet med RBL + 10 gram fiber to gange dagligt. Ved indledning af studiet blev der gjort objektiv undersøgelse med inspektion, rectal eksploration anoskopi og proctosigmoideoskopi. Gravide, pt. med fissurer og mucosa prolaps blev ekskluderet (n=). Herudover var det ikke tilladt for patienterne i studiet at tage laksantia. RBL blev foretaget med 2 ugers interval i max 10 uger, hvis der herefter fortsat var hæmorider blev de indstillet til hæmoridektomi. Kun én primær hæmoride blev behandlet ved hvert besøg.

Effekt på symptomer blev registreret på en visuel skala hvor 1 var ingen symptomer 5 moderate og 10 svære symptomer. Follow-up foregik ved telefonopringning (13 %) eller ved klinisk kontrol (87%) hver 6. mdr. indtil 18 mdr. Patienterne skulle registrere deres fiber indtag og i gruppen RBL + fiber indtog 62,3% den ordinerede mængde. I kontrolgruppen indtog 20,8 % periodevis fiberprodukt gennem de 18 mdr. der dog blev vurderet ikke at have indflydelse på resultatet ligesom 10 pt. (4 RBL og 6 RBL + fiber) havde taget laksantia. Der blev udført statistik analyse.

Resultater:

79 pt. gennemførte protokollen. Studiet finder en signifikant gradvis reduktion af symptomer efter 6, 8 og 10 uger der var signifikant færre symptomer i RBL + fiber gruppen mod kun RBL. Ligesom der var signifikant lavere recidiv af hæmorider i RBL + fiber gruppen mod RBL gruppen.

Studiet konkluderer at øget fiber indtag reducerer symptomer og recidiv af hæmorider efter RBL signifikant.

6) Perez-Miranda et al., Effect of Fiber Supplements on Internal Bleeding Hemorrhoids, 1996[20]

Formål: Undersøge effekten af fiber på blødende interne hæmorider.

Metode: Studiet er et randomiseret placebokontrolleret studie med i alt 50 patienter henvist fra primærsektoren til colorectal klinik i Madrid. Alle fik lavet koloskopi til venstre fleksur og optaget anamnese med angivelse af antallet af blødninger i en periode på 15 dage op til inklusionen. Der blev foretaget anoskopi med observation af blødninger fra interne hæmorider, antal og graduering. Patienterne blev randomiseret til fiber(11,6g dgl.)⁵ eller placebo behandling. Patienterne førte dagbog med oplysninger om compliance, blødningsepisoder og bivirkninger. Efter evalueret efter 40 dage, samt fik foretaget en ny anoskopi. Patienter med andre mulige årsager til blødning per rectum blev ekskluderet, ligesom patienter der manglede ≥ 5 doser/uge blev ekskluderet. Der ekskluderes 1 fra fibergruppen og 3 fra placebo gruppen.

Resultater:

Studiet fandt at blødning blev nedsat i begge grupper dag 0- 15 dage (ikke signifikant forskel). I perioden dag 15-40 var forskellen dog signifikant til fordel for fibergruppen. Der fandtes et signifikant fald i antallet af vaskulære hæmoride-puder (bedømt ved anoskopi) i fibergruppen

⁵ Metamucil, psyllium fiber (\approx HUSK®)

efter 40 dage, men ikke et signifikant fald i placebogruppen. Der var ingen ændring i gradueringen af hæmoriderne efter behandlingen. Forfatterne konkluderede, at der var en gavnlig effekt af fiber, men at denne afhang af varigheden af behandlingen, idet der ikke sås effekt i den første del af follow-up perioden.

Begrænsninger: Artiklen har en relativ lille studie population, artiklen fokuserer på blødning, men der kan også være andre faktorer som er generende for patienten. Follow-up tiden på 40 dage er under de ofte anbefalede 6 uger til at vurdere effekten af konservativ hæmoride behandling.

7) Webster et al., The use of bulk evacuant in patients with haemorrhoids, 1978[21]

Kan vi ikke få adgang til via PubMed ifølge oplysninger fra Cochrane er det et cross-over randomiseret kontrolleret studie. Tilfældig randomisering ud fra nummersystem og både læger og patienter var blindede. 67 patienter med symptomatiske hæmorider grad I-III deltog, alder 23-71 år og 37 % kvinder. I behandlingsgruppen fik patienterne 7 g HUSK pr dag i 6 uger imod placebo. Vurdering efter 6 og 12 uger. De målte på outcome iht. Kløe, prolaps, blødning.

Tabel 5. Oversigt over Cochrane studier.

Studie	Type	Settings	N	Resultat	Kommentarer
Moesgaard et al. 1981	Dobbeltblindet placebokontrolleret	Danmark	51	Signifikant effekt på symptomlindring ifht. blødning og smerter ved defækation efter 6 ugers behandling med fiber.	Gammelt studie. Kort follow-up.
Broader et al. 1974	Dobbeltblindet placebokontrolleret	England	40	Der findes tendens til bedring i blødning, patienternes ubehag eller ved objektiv undersøgelse (NS ⁶).	
Foster et al. 1979			41		Vi kunne ikke få artiklen.
Hunt et al. 1981	Dobbeltblindet placebokontrolleret	Australien	28	Fiber nedsætter blødningerne, bedre obstipations symptomer og hæmoriderne "bedres" ved objektiv undersøgelse.	Artiklen er skrevet som et letter, derfor mangler mange detaljer.
Jensen et al. 1988	Follow-up	Danmark	92	Konkluderer at RBL (rubber-band-ligation) + højt fiber indtag bedre symptomer og reducerer recidiv af grad 3 hæmorider.	
Perez-Miranda et al. 1996	Dobbeltblindet placebokontrolleret	Spanien	50	Blødningerne nedsættes tiltagende over tid, antallet af vaskulære puder nedsættes, gradueringen af hæmorider ændres ikke.	Kort follow-up periode.
Webster et al. 1978	Cross-over		67		Vi kunne ikke få artiklen.

⁶ NS: Non signifikant

Information fra medicinalindustrien

Bayer™, som producerer Doloproct®, kunne ikke finde studier til at underbygge en gavnlig effekt af behandling med kortikosteroider. De angav i højere grad en teoretisk begyndelse relateret til indholdsstofferne i produktet dvs. flucortolon (nedsat inflammation, irritation, kardilatation og karnydannelse) og lidokain (smertelindrende).

De henviste til UpToDate[3], som dog angiver lokalsteroid som en behandlingsmulighed, der dog ikke underbygges af evidens. UpToDate anbefaler derimod fiber svt. 20-30 g per dag.

Derudover medsendte de en artikel, Johanson et al.[22], som faktisk ser på de samme "fiber-artikler" som behandles i Cochrane Review[9], og vurderer at anbefalingerne om fibertilskud er inkonsistente. De angiver kortikosteroider som behandlingsmulighed, men beskriver også at der ikke er kliniske forsøg til at underbygge dette. Ligeledes henviste de til en artikel, Abramowitz et al. [23], som angiver effekt af steroid og lokalanalgetika, men i øvrigt underbygger dette med henvisning til Deutsche Dermatologische Gesellschaft og American Gastroenterological Association, hvori steroid anføres som en behandlingsmulighed samtidig med at der dog gøres opmærksom på, at der ikke foreligger evidens bag denne anbefaling. Samme artikel gennemgår tre studier som sammenligner effekten af tre forskellige steroidpræparater og ud fra disse tre studier konkluderer, at der er effekt af steroider. I artiklen henvises til Intendis, data on file (Schering report).

Sanofi™, som producerer Proctosedyl®, kunne heller ikke ved søgninger i egne databaser eller EmBase fremfinde evidens for anvendelsen og behandling med Proctosedyl® creme til hæmorider. Vores forespørgelse blev videresendt til deres hovedkontor hvorfra de sendte reference til 3 artikler. En vedr. behandling af hæmorider hos gravide og to vedr. behandling af anale fissurer. Firmaet beklager at de ikke har kunnet hjælpe, men henviser til at produktet blev markedsført i Danmark i oktober 1963 og kravene til klinisk dokumentation for effekt ikke var den samme dengang og produktresumé indeholder derfor ikke mange oplysninger.

Diskussion

I opgaven forsøgte vi at klarlægge den eksisterende evidens for anvendelsen af konservativ behandling af hæmorider i form af fibertilskud og lokalvirkende kortikosteroider. Ud fra vores litteratursøgning fandt vi særdeles sparsom evidens for den rekommanderede hæmoridebehandling der anbefales i de behandlingsvejledninger vi undersøgte som referencegrundlag (lægehåndbogen.dk, Dansk Kirurgisk Selskabs Vejledning og promedicin.dk). Faktisk, fandt vi slet ingen studier der direkte sammenlignede effekten ved de to behandlingsmodaliteter (fiber *versus* kortikosteroider). Artiklerne som vi valgte om emnet var alle reviews publiceret inden for de seneste 5 år. Alle studierne omtalte anvendelsen af fibre som dokumenteret konservativ behandling af hæmorider, hvorimod der ikke fandtes dokumentation for brug af lokalvirkende steroidpræparater. På den baggrund kan vi derfor hverken be- eller afkræfte om der er en effekt af kortikosteroidbehandling til hæmorider. Dog anføres, både på lægehåndbogen og promedicin.dk, at hæmorideslaver indeholdende svagt virkende kortikosteroider og kan anvendes til behandling af hæmorider i op til 3 uger. Dette må dog efter vores litteraturgennemgang stadig anses som et primært erfaringsbaseret råd - fremfor et evidensbaseret råd. Man må anbefale, at der laves mere forskning på området. Denne holdning er også i tråd med vejledningen fra Dansk Kirurgisk Selskab. Generelt er der i behandlingsvejledningerne enighed om, at fraråde brugen af stikpiller, idet de let displaceres til rectum og derfor ikke har effekt det ønskede sted. Ellers finder vi kun studier som nævner at kortikosteroider i andre lande ofte findes som håndkøbsmedicin. Studiet fra Chang et al.[12] fraråder faktisk brugen af lokal steroid til hæmoridebehandlingen. Dette udsagn er dog ikke underbygget af referencer eller evidens. Bayer™ har tilsendt os en artikel[23], som vi ikke har kunnet genfinde på PubMed, som viser effekt af kortikosteroid. Artiklen henviser til to studier fra Schering som angiveligt viser effekt på symptomer ved hæmorider, disse to studier ser dog ikke ud til at være publicerede, men ligger som (Intendis, data on file (Schering report)).

Fibertilskud

I de nyere review artikler anbefales fiber konsekvent som konservativ behandling af hæmorider. Nogle artikler anfører faktisk at indtag af fibre kan medvirke til at mindske antallet af patienter som får behov for kirurgisk behandling. I de studier hvor effekten af fiber er undersøgt tyder det på at der ift. blødning er en gunstig effekt af fiberindtag[15][18][21], der er dog også et studie som ikke finder signifikant effekt[16]. Studierne er generelt velgennemførte. Det er randomiserede placebo-kontrollerede studier, som dog har en række begrænsninger. Dels er studiepopulationerne små (n=28-92) og mangler derved statistisk styrke. Desuden er studierne af ældre dato (1974 til 1996) og de fleste studier fokuserer udelukkende på den akutte hæmoridebehandling og har relativt korte follow-up perioder (6. uger til 3. Mdr.). Kun et studie (Jensen et al.[19]) følger patienterne i længere tid og finder, at der er færre symptomer og mindre behov for ligatur med elastikbånd (dette ved grad 3 hæmorider som er behandlet med ligatur) når der gennemgøres sufficient behandling med fiber. Generelt ses en signifikant bedre effekt på hæmoridesymptomerne ved anvendelse af fibre sammenlignet med placebo. Som anført er undersøgelserne mere end 20 år gamle og nyere studier ville måske kunne give et andet og mere nuanceret billede bl.a. fordi vores kost har ændret sig betydeligt gennem de senere år. Der har i flere år i den vestlige verden været et højt indtag af forarbejdet mad med et relativt lavt

fiberindhold. I de senere år er der dog, bl.a. i Danmark, kommet et øget fokus på dette samt betydningen af tilsætningsstoffer og fibre i fødevarerne. Det er derfor sandsynligt at sådanne eksterne faktorer vil kunne spille en rolle, hvis studierne blev gennemført i dag. Ingen af studierne ser på langtidseffekten af fibertilskud, hvilket også ville være ønskeligt. Slutteligt er generelt kritikpunkt til mange af studierne metodeafsnittene er mangelfulde. I Cochrane reviewet fra Alonso-Coello et al.[9] anfører de faktisk af den årsag også at de henvendte sig direkte kontakt til forfatterne af artiklerne for yderligere information. Bivirkningerne som oppustethed og ubehag til fiberbehandlingen er generelt mangelfuldt belyst[15][19][18]. Konklusivt er der dog således flere uafhængige studier som tyder på at fibre har en gavnlige effekt i behandlingen af hæmorider og kan anbefales. Dette var også den behandling vi oplevede anvendt ifm. vores ophold i proctologi ambulatoriet, hvor Husk/Syliflor givet som 1 spsk. med top (svt. 9 g.) to gange dagligt og højt dagligt væskeindtag (min. 2L) blev anbefalet til alle henviste hæmoridepatienter.

Udredning med anoskopi

Lægehåndbogens behandlingsvejledning anbefaler, at der ved den objektive undersøgelse i almen praksis indgår anoskopi. Vi fandt dog, at antallet af honorerede anoskopier i almen praksis lå langt under antallet af udstedte recepter på lokalvirkende steroid salver (Doloproct® og Proctosedyl®). Indikationerne for udskrivelserne kender vi dog ikke, men da anbefalingerne til behandling af fissurer som kunne være en anden indikation er diltiazem-gel formoder vi, at det nogenlunde repræsenterer det udskrevne antal recepter til patienter med hæmorider. Det tyder således på, at der er tale om en relativ hyppig lidelse hos patienter i almen praksis. Ved litteratur gennemlæsning på området er der gennemgående en tendens til, at der ved diagnosticeringen af hæmorider ved objektiv undersøgelse indgår skopi. Ud fra ovenfor nævnte divergens mellem antal af anoskopier og udstedte recepter på hæmoridesalver må man antage, at det dog kun er en relativt lille andel af patienter med hæmoridesygdom, som rent faktisk får foretaget anoskopi ifm. den objektive undersøgelse i almen praksis. Vi mener dog også, at man kan diskutere lægehåndbogens vejledning vedr. indikationen for anoskopi i almen praksis, idet alle patienter over 40 år der går til læge pga. blod pr. rectum skal, iht. den gældende forløbsbeskrivelse, tilbydes henvisning i AKP-forløb for tarmkræft. Disse patienter mener vi ikke det giver mening at udrede med anoskopi i almen praksis, idet det ikke vil få nogen konsekvens. Patienter under 40 år med anamnese med frisk blod pr. rectum og patienter over 40 år uden blødning og normale objektive forhold ved inspektion og rektal eksploration mener vi bør iht. det ovenfor nævnte i højere grad anoskoperes i primær sektoren.

Konklusion

Ud fra vores undersøgelse af litteraturen vedrørende brug af kortikosteroider til behandling af hæmorider kan vi ikke finde evidens for at anbefale denne behandling. Denne behandlingsform er udelukkende erfaringsbaseret. Fibertilskud synes derimod at være effektiv og bedre end placebo som konservativ hæmoridebehandling. Der mangler studier til at belyse den langsigtede effekt af behandlingerne. Generelt synes den samlede evidens på området dog, at kunne rekommandere 6-8 ugers behandling med fast fibertilskud svt. ca. 20 g fiber, før henvisning til hæmoridebehandling på sygehuset. Dette vil sandsynligt kunne nedbringe antallet af henvisninger.

Referencer

- [1] S. Riss *et al.*, "The prevalence of hemorrhoids in adults.," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 27, no. 2, pp. 215–20, Feb. 2012.
- [2] D. P. Burkitt, "Varicose veins, deep vein thrombosis, and haemorrhoids: epidemiology and suggested aetiology.," *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 5813, pp. 556–61, Jun. 1972.
- [3] UpToDate, "No Title," *uptodate.com*, 2018. .
- [4] J. F. Johanson and A. Sonnenberg, "Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 89, no. 11, pp. 1981–6, Nov. 1994.
- [5] D. O. Jacobs, "Hemorrhoids: what are the options in 2018?," *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 34, no. 1, pp. 46–49, Jan. 2018.
- [6] D. P. Burkitt and C. W. Graham-Stewart, "Haemorrhoids--postulated pathogenesis and proposed prevention.," *Postgrad. Med. J.*, vol. 51, no. 599, pp. 631–6, Sep. 1975.
- [7] T. P. Plackett, E. Kwon, R. A. Gagliano, and R. C. Oh, "Ehlers-danlos syndrome-hypermobility type and hemorrhoids.," *Case Rep. Surg.*, vol. 2014, p. 171803, 2014.
- [8] F. Hernández-Bernal *et al.*, "Recombinant streptokinase vs hydrocortisone suppositories in acute hemorrhoids: A randomized controlled trial.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 23, pp. 7305–12, Jun. 2015.
- [9] P. Alonso-Coello *et al.*, "Laxatives for the treatment of hemorrhoids.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, Oct. 2005.
- [10] R. S. Sandler and A. F. Peery, "Rethinking What We Know About Hemorrhoids.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, Mar. 2018.
- [11] T. Mott, K. Latimer, and C. Edwards, "Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options.," *Am. Fam. Physician*, vol. 97, no. 3, pp. 172–179, Feb. 2018.
- [12] J. Chang, E. Mclemore, and T. Tejirian, "Anal Health Care Basics.," *Perm. J.*, vol. 20, no. 4, pp. 74–80, 2016.
- [13] D. F. Altomare and I. Giannini, "Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review.," *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 14, no. 17, pp. 2343–9, Dec. 2013.
- [14] T. Higuero *et al.*, "Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report).," *J. Visc. Surg.*, vol. 153, no. 3, pp. 213–8, Jun. 2016.
- [15] F. Moesgaard, M. L. Nielsen, J. B. Hansen, and J. T. Knudsen, "High-fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double-blind trial of Vi-Siblin.," *Dis. Colon Rectum*, vol. 25, no. 5, pp. 454–6.
- [16] J. H. Broader, I. F. Gunn, and J. Alexander-Williams, "Evaluation of a bulk-forming evacuant in the management of haemorrhoids.," *Br. J. Surg.*, vol. 61, no. 2, pp. 142–4, Feb. 1974.
- [17] H. J. Foster GE, Bolwel JS, Wright J, "Controlled trial of bulk forming evacuants in the treatment of patients with haemorrhoids," *Gut*, vol. 20(suppl 2), 1979.
- [18] P. S. Hunt and M. G. Korman, "Fybogel in haemorrhoid treatment.," *Med. J. Aust.*, vol. 2, no. 5, pp. 256-258, Sep. 1981.
- [19] S. L. Jensen, H. Harling, G. Tange, M. H. Shokouh-Amiri, and O. V Nielsen, "Maintenance bran therapy for prevention of symptoms after rubber band ligation of third-degree haemorrhoids.," *Acta Chir. Scand.*, vol. 154, no. 5–6, pp. 395–8.
- [20] M. Perez-Miranda, A. Gomez-Cedenilla, T. León-Colombo, J. Pajares, and J. Mate-Jimenez,

“Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoids.,” *Hepatogastroenterology.*, vol. 43, no. 12, pp. 1504–7.

- [21] C. J. Webster DJ, Gough DC, “The use of bulk evacuant in patients with haemorrhoids.,” *Br. J. Surg.*, vol. 65, no. 4, pp. 291–92, 1978.
- [22] J. F. Johanson, “Nonsurgical treatment of hemorrhoids.,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 6, no. 3, pp. 290–4.
- [23] L. Abramowitz *et al.*, “The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective.,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 31 Suppl 1, pp. 1–58, May 2010.