

Kartlegging av palliativ smertebehandling på sykehus for farmasøytisk vurdering av standardisering



Masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt

45 studiepoeng

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai/2017

Kartlegging av palliativ smertebehandling på sykehus for farmasøytisk vurdering av standardisering

Dijana Vasic Jovanovic



Veiledere

Hege Thoresen - professor ved Seksjon for Farmasøytisk Biovitenskap, Farmasøytisk institutt,
Universitetet i Oslo

Jorunn Undheim Bränden - avdelingsleder Tilvirkning ved Sykehusapoteket Lørenskog

Silje Engdal Ørnes - farmasøyt, Avdeling for farmasøytiske tjenester ved Sykehusapoteket
Lørenskog

© Dijana Vasic Jovanovic

2017

Kartlegging av palliativ smertebehandling på sykehus for farmasøytisk vurdering av
standardisering

Dijana Vasic Jovanovic

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Hensikt: Overordnet mål med studien var å bidra til at palliative pasienter mottar spesialproduserte smertekassetter med riktig kvalitet til Patient Controlled Analgesia (PCA) raskere enn i dag. Per i dag finnes ferdigfylte morfinkassetter i styrker 2 mg/ml, 5 mg/ml og 10 mg/ml. Fra 2017 er ferdigfylte oksykodonkassetter 1mg/ml og 5 mg/ml tilgjengelige. Disse er holdbare i inntil 2 måneder og kan lagerholdes på avdeling og/eller apotek slik at de er tilgjengelige raskt etter ordinerings. Alle andre smertekassetter må spesialproduseres av apoteket etter mottak av bestilling, noe som kan ta flere timer.

Formålet skulle nås gjennom kartlegging av forskrivningspraksis av og ønsker om spesialproduserte smertestillende til PCA-behandling til pasienter ved Palliativ enhet ved Akershus universitetssykehus HF (Ahus) og Hospice Lovisenberg ved Lovisenberg Diakonale Sykehus (Hospice Lovisenberg). Denne informasjonen ble brukt som grunnlag til forslag om hvilke produkter man bør prioritere ved utarbeidelse av hovedforkrifter, og om det var produkter man bør vurdere sentralisert produksjon av i tillegg til de overnevnte konsentrasjonene av morfin og oksykodon.

Metode: Prosjektet ble utført som en kvantitativ tverrsnittundersøkelse i form av spørreskjema blant legene ved de to ovennevnte sentrene i perioden fra august 2016 til januar 2017. I tillegg ble alle bestillinger av smertekassetter fra 2016 fra disse sentrene registrert. Svarene fra spørreskjemaet ble analysert deskriptivt. Analyserte resultater ble vurdert opp mot analyserte bestillinger av smertekassetter.

Resultater: Fem av syv leger fra Ahus og alle fire legene fra Hospice Lovisenberg svarte på spørreskjemaet. Ifølge legene fra Ahus var henholdsvis morfin, oksykodon og ketobemidon de tre oftest foreskrevne opioidene til parenteral bruk, mens de registrerte bestillingene viste at fentanyl var det tredje oftest bestilte opioidet. Ved Hospice Lovisenberg var morfin, oksykodon og hydromorfon oftest foreskrevne opioider i denne rekkefølgen ifølge legene og registrerte bestillingene. Legene ved Ahus mente at leveringstid fra apoteket og tilgang til ferdigfylte smertekassetter påvirket deres forskrivning av opioider i stor grad. Legene ved Hospice Lovisenberg mente derimot at leveringstid og tilgang til ferdigfylte smertekassetter påvirket deres forskrivningspraksis av opioider i liten grad. Alle legene sa at de manglet

morfinkassetter i høyere konsentrasjoner, og 20 mg/ml og eventuelt 40 mg/ml ble identifisert som aktuelle konsentrasjoner for standardisering. I tillegg til oksykodonkassetter 1 mg/ml og 5 mg/ml mente legene at de manglet oksykodonkassetter i høyere konsentrasjoner, først og fremst 10 mg/ml, og muligens 20 mg/ml. Legene mente at midazolam 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml og 5 mg/ml kunne vurderes for standardisering. Den mest bestilte konsentrasjonen av midazolam ved Ahus i 2016 var 1 mg/ml. Legene antok at esketamin i konsentrasjoner 2 mg/ml, 5 mg/ml og 10 mg/ml kunne være nyttige for standardisering. Resultatene viste at legene ved Hospice Lovisenberg oftere bestiller legemiddelblandinger enn legene ved Palliativ enhet ved Ahus. Den vanligst bestilte blandingen var morfin med midazolam, utover denne blandingen bestilte legene ulike blandinger både med tanke på innholdsstoffer og konsentrasjoner.

Konklusjon: Som et resultat av studien blir det anbefalt å utarbeide hovedforskrifter for morfinkassetter 20 mg/ml og 40 mg/ml. Morfinkassetten 20 mg/ml kan i tillegg vurderes for sentralisert produksjon. I tillegg anbefaler man å utarbeide hovedforskrift for oksykodonkassetter på 10 mg/ml, og for midazolam 1 mg/ml og eventuelt midazolam 5 mg/ml. På grunn av sprikende funn i studien kan man ikke komme med anbefalinger på egnede konsentrasjoner for kassetter med esketamin eller for kassetter med ulike blandinger.

Etter utarbeidelse av anbefalt hovedforskrifter vil ventetiden på smertekassetter forkortes betydelig. Hvis noen av disse konsentrasjonene ville bli egnet for sentralisert produksjon, kunne pasientene starte med PCA behandlingen enda raskere.

Abstract

Aim of the study: The overall aim of this study was to meet the needs of palliative patients for specially produced analgesics of the appropriate quality for Patient Controlled Analgesia (PCA) faster than today.

Currently, pre-filled morphine-cartridges 2 mg/ml, 5 mg/ml and 10 mg/ml are available. From early 2017, pre-filled oxycodone-cartridges 1 mg/ml and 5 mg/ml have also been available. Shelf life of these cartridges is up to two months and they can therefore be stored at hospital departments/or pharmacy. These cartridges are immediately accessible. All other PCA-cartridges must be produced by the pharmacy after receipt of order, which may take several hours.

The aim would be achieved by mapping prescribing practices and wishes for specially produced PCA-cartridges for the patients receiving PCA treatment at *Palliative Care Unit at Akershus University Hospital* and at *Hospice Lovisenberg at Lovisenberg Diakonale Hospital*. These information were used as a basis for suggesting products that should be prioritized in the preparation of Master Formula. Simultaneously, an assessment was made which products could be considered for centralized production.

Materials and methods: The investigation was conducted as a quantitative cross-sectional survey of doctors at the two above-mentioned centres in the period from August 2016 to January 2017. In addition, all orders of PCA-cartridges from these centres during 2016 were registered. The answers from the questionnaire were analysed descriptively. The analysed results were compared with the orders of PCA-cartridges.

Results: Five of seven doctors from Ahus and all four doctors from Hospice Lovisenberg answered the questionnaire. According to the doctors from Ahus, morphine, oxycodone and ketobemidone respectively were the three most frequently prescribed opioids for parenteral use, while the registered orders showed that fentanyl was the third most frequently ordered opioid. At Hospice Lovisenberg, morphine, oxycodone and hydromorphone respectively were the most often prescribed opioids according to the doctors and registered orders. The doctors at Ahus believed that delivery time from the pharmacy and availability of pre-filled PCA-cartridges containing analgesics influenced their opioids prescribing to a large extent. The doctors at Hospice Lovisenberg, on the other hand, believed that delivery time and access to pre-filled PCA-cartridges containing analgesics had little effect on their opioid prescribing

practices. All doctors said they lacked morphine cartridges at higher concentrations, whereas 20 mg/ml and optionally 40 mg/ml were identified as appropriate concentrations for standardisation. In addition to existing oxycodone cartridges 1 mg/ml and 5 mg/ml, the doctors believed that oxycodone cartridges at higher concentrations are lacking, primarily 10 mg/ml and possibly 20 mg/ml. The doctors believed that midazolam 0.5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml and 5 mg/ml could be considered for standardisation. The most ordered concentration of midazolam at Ahus in 2016 was 1 mg/ml. The doctors assumed that esketamine at concentrations of 2 mg/ml, 5 mg/ml and 10 mg/ml could be useful for standardisation. The results showed that doctors at Hospice Lovisenberg more often ordered drug mixtures than the doctors at Palliativ Unit at Ahus. The most often ordered mixture was morphine with midazolam. In addition to this mixture, the physicians ordered other mixtures containing different ingredients and concentrations.

Conclusion: Based on the study results, it is recommended to prepare the Master Formula for morphine cartridges 20 mg/ml and 40 mg/ml. Morphine cartridge 20 mg/ml can also be considered for centralized production. In addition, it is recommended to prepare the Master Formula for oxycodone cartridges 10 mg/ml, midazolam 1 mg/ml and optionally midazolam 5 mg/ml. Due to contradictory findings in this study, recommendations on suitable esketamin concentrations and different mixtures cannot be made.

After development of the recommended Master Formulas, it is expected that the waiting time on PCA-cartridges will be significantly reduced. If any of these concentrations would be suitable for centralized production, it is expected that patients could start with PCA treatment even faster.

Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført ved Sykehusapoteket Lørenskog i perioden august 2016 til januar 2017.

Først og fremst vil jeg takke alle som var med på å planlegge dette prosjektet og gjorde det mulig å gjennomføre og til alle ansatte ved Sykehusapoteket Lørenskog for et hyggelig arbeidsmiljø. Jeg vil også takke alle legene ved Palliativ enhet ved Akershus universitetssykehus HF og legene ved Hospice Lovisenberg ved Lovisenberg Diakonale Sykehus for at jeg fikk muligheten for å utføre denne studien hos dere. Takk til Sykehusapoteket Oslo, Ullevål for hjelp med innsamling av data.

En spesielt stor takk til mine engasjerte eksterneveiledere Jorunn Undheim Brænden og Silje Engdal Ørnes, uten dere hadde ikke oppgaven vært mulig å gjennomføre. Jeg setter stor pris på tålmodigheten deres, all hjelp og støtte jeg har fått gjennom hele prosjektet.

Jeg vil takke internveileder professor Hege Thoresen for nyttig hjelp og gode tilbakemeldinger i skrivefasen.

Takk til venner og familien for støtten.

Sist, men ikke minst ønsker jeg å takke min kjære mann Vladimir for all støtten, motivasjonen, tålmodigheten og forståelsen du viste gjennom hele perioden.

Lørenskog, 22.04.2017.

Dijana Vasic Jovanovic

Liste over forkortelser

Forkortelse	Fullt navn
Ahus	Akershus univeristetspsykehus HF
CVK	Sentrale venekatetre
CADD-pumpe	Continuous Ambulatory Delivery Device - Legacy® PCA-pumpe
EAPC	European Association for Palliative Care
GABA	γ -amino-butyricsyre
Hospice Lovisenberg	Hospice Lovisenberg ved Lovisenberg Diakonale Sykehus
IASP	International Association for the Study of Pain
i.v.	Intravenøst
MOR	μ -opioid-reseptor
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NSD	Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste
PCA	Patient Controlled Analgesia
PVK	Perifere venekatetre
s.c.	Subkutan
SNRI	Noradrenalinreopptakshemmere
TCA	Tricykliske antidepressiver
WHO	World Health Organization

Innholdsfortegnelse

1	Innledning	1
1.1	Introduksjon	1
1.2	Definisjon av palliasjon	1
1.3	Smerte	2
1.3.1	Definisjon av smerte	2
1.3.2	Typer smerte	2
1.3.3	Smerte hos kreftpasienter i palliativ fase	3
1.4	Behandling av smerter	4
1.4.1	Opioider	5
1.4.2	Valg av opioider ved palliasjon	6
1.4.3	Adjuvante legemidler	10
1.5	Valg av administrasjonsform	14
1.5.1	Sprøytepumpe	17
1.5.2	Continuous Ambulatory Delivery Device -Legacy® -smertepumpe (CADD-pumpe) ...	18
1.5.3	Tilgjengelighet av legemidler til bruk i smertepumpe	19
1.6	Hensikt	23
2	Materiale og metode	24
2.1	Valg av metode	24
2.2	Litteratursøk/innhenting av bakgrunnsinformasjon	24
2.3	Utarbeidelse av spørreskjema	25
2.3.1	Typer spørsmål og bruk av ulike tilslutningsskalaer i spørreundersøkelsen	26
2.3.2	Utprøving av spørreskjema	28
2.4	Studielokalisasjon og utvalg	28
2.5	Studiepopulasjon og gjennomføring av spørreundersøkelsen	29
2.6	Registrering av bestillinger	29
2.7	Etiske aspekter	30
2.8	Analyse av spørreskjemaene	30
3	Resultater	31
3.1	Demografiske data	31
3.2	Registrerte bestillinger	31
3.3	Bakgrunnsdata	31
3.4	Valg av opioid	32
3.4.1	Morfinkassetter til CADD-pumpe	33
3.4.2	Oksykodonkassetter til CADD-pumpe	34
3.4.3	Viktigste aspekter ved valg av et annet opioid enn morfin	36
3.4.4	Forskrivning av opioider	37
3.4.5	Leveringstid fra apoteket	38
3.5	Adjuvante legemidler	39
3.5.1	Esketamin	39
3.5.2	Midazolam	40

3.6	Blandinger i palliasjon.....	41
3.7	Blandinger til spinalanalgesi i palliasjon	43
3.8	Om smertepumper.....	44
3.8.1	Fordeler med sprøytepumpe fremfor CADD-pumpe	44
3.8.2	Fordeler med CADD-pumpe fremfor sprøytepumpe	46
3.9	Kunnskap innen palliasjon	47
4	Diskusjon.....	49
4.1	Prioritering av opioider	49
4.2	Standardisering av konsentrasjoner.....	53
4.2.1	Rene opioider.....	53
4.2.2	Adjuvante legemidler i palliasjon	54
4.2.3	Blandinger i palliasjon.....	55
4.3	Styrker og svakheter med studien	57
4.4	Veien videre - forslag til fremtidige tiltak og forskning.....	58
5	Konklusjon.....	60
6	Vedlegg.....	65

1 Innledning

1.1 Introduksjon

Kreft er en sykdom som rammer en stor del av verdens befolkning. Kreftforekomsten har økt betydelig de siste 50 årene, og i 2015 ble det registrert 32 592 nye tilfeller i Norge [1].

Økningen har vært om lag 3 prosent siden 2014, og den er forholdsvis likt fordelt mellom kvinner og menn [1].

Selv om antall nye kreftpasienter har økt, er antall dødsfall fortsatt stabilt takket være nye forskningsmetoder, nye legemidler og bedre omsorg og levekår. Det innebærer at flere av de som får kreft, overlever sykdommen, eller dør av andre årsaker. Likevel, ifølge Kreftregisteret døde i Norge rundt 10 800 mennesker som følge av kreft i 2014. Dette utgjør 27,4% av alle dødsfall [1].

Forskere innen medisin driver med utvikling av nye legemidler som kan forlenge livet til kreftpasienter, men før eller siden vil mange pasienter nå livets slutfase på grunn av sin kreftsykdom. I livets siste fase endrer fokus seg, og det viktigste blir å gi best mulig omsorg og pleie slik at pasientens siste dager blir uten smerter og andre plagsomme symptomer. Dette er en grunnleggende rett [2].

Behandlingen i livets slutfase kalles palliasjon.

1.2 Definisjon av palliasjon

European Association for Palliative Care (EAPC) og World Health Organization (WHO) har definert palliasjon som aktiv behandling, pleie og omsorg for pasienter med uhelbredelig sykdom og kort forventet levetid [2, 3].

Palliativ behandling eller lindrende behandling gis i fasen fra sykdommen ikke lenger kan helbredes og fram til pasienten dør. Begrepet palliasjon omfatter alle pasienter som lider av en uhelbredelig sykdom og hvor forventet levetid er under 9-12 måneder [2]. Kreftpasienter utgjør den største gruppen av alle palliative pasienter. I Norge er minst 95% av pasienter ved

palliative enheter pasienter med langtkommet kreft [2]. Derfor er fokuset i dette prosjektet på palliative kreftpasienter.

Målet i den terminale fasen er å gi best mulig livskvalitet til både pasienten og pårørende ved å dempe eller å forebygge plagsomme fysiske og psykiske symptomer [4].

Innen palliasjon kan det skilles mellom to hovedbehandlingsprinsipper.

Palliativ, symptomforebyggende behandling har som mål å forebygge eller utsette symptomer som vil komme raskt uten behandling [5]. Eventuelt kan målet være å utsette utviklingen av kreftsykdommen for en tid. Denne behandlingen omfatter blant annet kirurgi og onkologisk behandling som forlenger livet til en stor gruppe pasienter [2].

Den andre typen er palliativ, symptomlindrende behandling hvor fokus er lindring av plagsomme fysiske og psykiske symptomer uten å gi terapi direkte rettet mot utbredelsen av kreftsykdommen [2, 6]. Symptomene og tilstandene som er viktigst å behandle hos palliative pasienter er smerter, dyspné, munnhuleproblemer, kvalme, obstipasjon og delirium [2, 6, 7].

1.3 Smerte

1.3.1 Definisjon av smerte

Smerte defineres av International Association for the Study of Pain (IASP) som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som følge av faktisk eller potensiell vevsødeleggelse [8].

Smerte er et sammensatt fenomen av fysiske, psykiske, sosiale, kulturelle og åndelige/eksistensielle forhold [2]. I palliasjon brukes ofte begrepet «total pain» for å beskrive smertens kompleksitet.

1.3.2 Typer smerte

Smerte klassifiseres vanligvis som nociseptiv eller nevropatisk smerte.

Nociseptiv smerte er forårsaket av stimulering av nociseptorer som følge av vevsødeleggelse eller en prosess som fører til vevsødeleggelse. Nociseptorene reagerer i varierende grad på mekaniske, termiske og kjemiske stimuli [5].

Nociseptive smerter deles inn i somatiske og viscerale smerter. Somatiske smerter kan være enten overfladiske (kutane) smerter som for eksempel mindre sår, eller dype smerter fra muskler, ben og ledd (f.eks. benbrudd) [9]. Somatiske smerter kommer ofte raskt, og de er vellokaliserte og ofte kraftige.

Viscerale smerter kommer fra indre organer. Viscerale smerter er vanskeligere å lokalisere og kan beskrives som diffuse og murrende [9]. Typisk visceral smerte oppstår ved myokardinfarkt.

Nociseptive smerter lindres vanligvis av ikke-opioide og opioide analgetika gitt systemisk [9].

Nevropatisk smerte oppstår som følge av skader eller sykdom i nervevev, enten i sentralnervesystemet, som etter hjerneslag, eller i det perifere nervesystemet, som smertefulle polynevropatier ved diabetes mellitus [10, 11].

Legemiddelbehandling av nevropatiske smerter er bare delvis effektiv. Vanlige smertestillende legemidler har liten eller ingen effekt [11], og som regel prøves andre typer legemidler som antidepressiva og antikonvulsiva eller kombinasjonsbehandling av disse [10].

1.3.3 Smerte hos kreftpasienter i palliativ fase

Hovedfokus ved palliativ behandling er lindring av smerte. Omkring 50 % av kreftpasientene generelt, og omkring 70 % av kreftpasientene med langtkommet sykdom opplever smerte [12-14]. Smerten hos kreftpasienter er vanligvis kombinert smerte med både nociseptive og nevropatiske innslag [4, 10]. Årsaken til kreftsmarter kan variere veldig, avhengig av type, lokalisasjon og utbredelse av svulster.

For å gi best mulig smertebehandling til palliative pasienter er det viktig å kartlegge og klassifisere smerten godt. Faktorer som best beskriver pasientens smerte er smerteintensitet, smertelokalisasjon og forekomst av gjennombruddssmerte [2]. I tillegg er nevropatisk komponent av smerten og psykisk stress eller depresjon svært viktig for opplevelse og behandling av smerten [2]. Hver av disse faktorene må kartlegges med hjelp av standardiserte verktøy, og hver pasient har behov for individuell oppfølging og tilnærming [15].

Smerte er det symptomet som pasientene frykter mest, og som i stor grad forringer pasientenes livskvalitet. Ubehandlet smerte kan føre til andre symptomer som kvalme, depresjon, angst og søvnproblemer [5]. Fortsatt er det mange kreftpasienter som ikke får

optimal smertebehandling. Omtrent 43% av kreftpasientene mottar ikke god nok smertebehandling, og pasienter med metastatisk sykdom og kort forventet levetid er spesielt utsatt [13, 14].

1.4 Behandling av smerter

Ifølge WHO [16] retningslinjer skal smertebehandling hos kreftpasienter baseres på 5 viktige prinsipper:

“*By the mouth*”- Hvis det er mulig, bør analgetika gis oralt, eller administreres så enkelt som mulig.

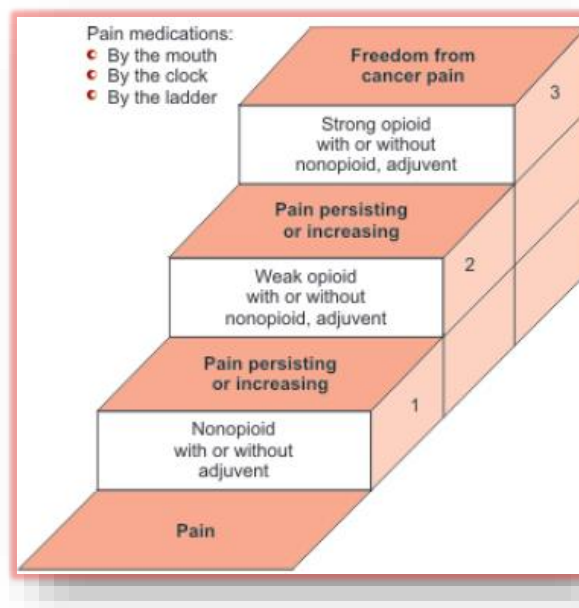
“*By the clock*”- Analgetika bør administreres til faste tidsintervaller, tilpasset varigheten av smertestillende effekt.

“*By the ladder*” (se figur 1.1) Det anbefales bruk av standardisert “Smertetrapp”.

“Smertetrappen” gir hovedføringer for behandling.

“*For the individual*” -Det finnes ikke standard dose for opioider. Riktig dose er den dosen som lindrer smerter hos den enkelte pasient.

“*Attention to detail*” –Pasienten/pårørende bør få all informasjon om legemidlene skriftlig.



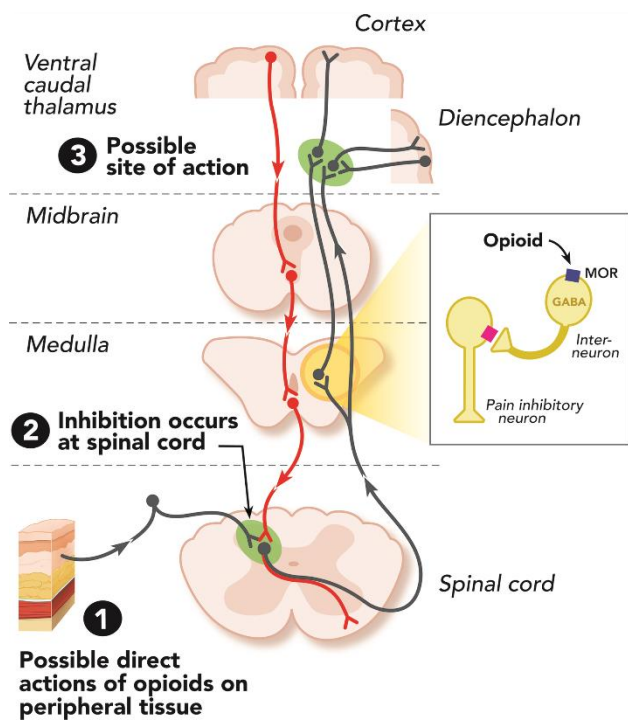
Figur 1.1. WHO ”Pain ladder”[17]

1.4.1 Opioider

Strategien for lindring av kreft smerter baseres på 3 trinn [18]. Det skal startes med ikke-opioid behandling (paracetamol eller Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)). Hvis dette ikke gir tilstrekkelig effekt, skiftes det til opioider. Ved moderate smerter prøves med svake opioider (kodein, tramadol) og ved sterke smerter anbefales bruk av sterke opioider [16].

Opioider er en fellesbetegnelse på stoffer som kan binde seg til opioidreseptorer. Det finnes flere typer reseptorer som eksogene opioidanalgetika og kroppens endogene opioidlignende (endorfiner) bindes til med ulik affinitet. Opioidreseptorer (μ -, κ , δ - og ORL1- reseptorer) finnes både i hjernen, ryggmargen og i det perifere nervesystemet [19].

Den viktigste smertestillende effekten er knyttet til regulering av smerte i sentralnervesystemet. Ved aktivering av opioidreseptorene, dempes enten den innkommende smerteimpulsen ved lokale, segmentelle mekanismer eller via nedadstigende smertehekkende baner (Figur 1.2) [5, 20].



Figur 1.2. Virkningsmekanisme av opioider [19]. Steder for virkning av opioid-smertestillende. Den grå veien viser områder av virkning på transmisjon av smertesignaler fra periferien til sentralnervesystemer. Den røde veien viser virkning på midthjernen og medulla. (γ -amino-butyricsyre(GABA); μ - opioid reseptor (MOR))

Avhengig av hvilken fysiologisk effekt bindingen til opioidreseptorene kan gi, deles opioider i 3 grupper [21]. Den første gruppen er rene agonister som kan gi maksimal biologisk effekt. Alle opioider som brukes i palliasjon tilhører denne gruppen. Videre har man partielle agonister/antagonister som gir mindre egeneffekt. Eksempel på disse er buprenorfin, som både brukes til smertelindring i form av smertepaster og ved opioid-avhengighet i form av sublingvale tabletter [21]. Til sist finnes antagonister som hovedsakelig brukes som antidot ved opioid-overdosering, for eksempel nalokson [21].

Ved siden av analgesi forårsaker aktivering av opioidreseptorer ofte uønskede bivirkninger. Obstipasjon, kvalme og tretthet er de vanligste bivirkningene ved oppstart av opioider [5]. Kvalmen og trettheten kan reduseres etter kortere eller lengre tid, mens plagene med obstipasjon kan forsterkes over tid [5]. Andre, sjeldnere bivirkninger er kløe, hallusinasjoner, delirium, munntørrhet og hypovolemi [22, 23]. Behandling av bivirkningene kan være vanskelig. De vanligste tiltakene er å redusere opioiddosen, skifte til et annet opioid eller symptombehandling av selve bivirkningene [5].

Det er kjent at utvikling av toleranse og abstinens/avhengighet er en av de viktigste problemene ved dosering av opioider [5]. Med toleranse menes at dosen av opioid må økes over tid for at den samme smertestillende effekten opprettholdes. Behov for økende dosering av opioider hos palliative pasienter kan både skyldes bruk av opioider over lang tid, og økende smerte som kommer med progresjon av sykdommen [5]. Årsakene til doseøkningene til palliative pasientene er fortsatt uavklarte og ikke sikkert klinisk bevist [5].

Avhengighet kan deles inn i en fysisk og en psykisk komponent. Fysisk avhengighet av et opioid er ikke klinisk relevant fordi den kan kontrolleres og håndteres med langsom nedtrapping av opioidet. Klinisk erfaring viser at psykisk avhengighet er et problem hos et lite mindretall når opioider brukes for smertelindring hos kreftpasienter [5]. Opioider doseres slik at rusopplevelse unngås, mens smertestillende effekt oppnås. Dersom pasientene oppnår en rus, vil det av de fleste tolkes som en bivirkning, ikke som ønsket effekt [5].

1.4.2 Valg av opioider ved palliasjon

Forskrivning av opioider til palliative pasienter er ikke vesentlig endret siden WHO lanserte retningslinjene i 1986 [16]. Valg av opioid baseres på erfaring, tilgjengelighet og tradisjon i

hvert enkelt land [15]. Det viktigste er å tilpasse terapi til hver pasient med hensyn til ønsket effekt, bivirkninger og utvikling av toleranse.

Variasjoner mellom farmakogenetiske og farmakokinetiske faktorer, legemiddelinteraksjoner og psykiske faktorer kan føre til ulik fysiologisk respons hos pasientene. For at et opioid skal regnes som egnet for bruk i palliasjon, kreves at det finnes en langtidsvirkende depotformulering, at depotformuleringen er tilpasset et adekvat doseringsintervall og at opioidet ikke har toksiske metabolitter [5].

Morfin er foretrukket førstevalg [16]. Denne anbefalingen er basert på at morfin har vært lengst i bruk, er lett tilgjengelig og er enkelt å dosere. I tillegg er morfin billigere enn de fleste andre opioidene [5, 16]. Alle andre opioider som brukes i palliasjon er likeverdige, og det finnes ikke noen studie som har vist at noen kan prioriteres over de andre [7]. Tabell 1 viser oversikt over, og sammenligning av, opioider som brukes ved palliasjon [21, 24].

Morfin

Morfin har vært “gullstandard” i mange år. Anbefalingen er at morfin administreres oralt, men kontinuerlig subkutan (s.c.) eller intravenøs (i.v.) infusjon er ofte de mest egnede parenterale tilførselsmåtene i den palliative fasen [7].

Morfin metaboliseres i leveren ved demetylering, dealkylering, konjugering og hydrolyse og gir aktive metabolitter morfin-6 glukoronid og normorfin som utskilles via nyrene. Ved nyresvikt kan metabolittene akkumuleres og forårsake uønskede effekter [21, 22].

Det finnes ingen maksimaldose for morfin, så lenge doseøkning leder til bedret smertelindring og pasienten ikke utvikler varig plagsomme bivirkninger [5].

Det er ofte antatt at alle kreftsmarter kan avlastes med morfin, men det er kjent at klinisk respons på morfin er meget variabel. Omtrent 10-30% av pasienter tåler ikke morfin, hovedsakelig på grunn av bivirkninger [5]. Behandling med andre opioider er nødvendig for å forbedre balansen mellom tilstrekkelig smertelindring og bivirkningsprofil [25].

Nå følger en kort omtale om de viktigste opioidene med referanse til førstevalget morfin

Tabell 1. Ekvianalgetiske doser av opioidanalgetika og virketid [21].

Legemiddel	Administrasjonsform	Ekvianalgetisk ratio*	Ekvianalgetisk dose	Virketid	Tid til maks effekt
<i>Morfin</i>	Tabletter	1	30 mg	3–5 timer	1–2 timer
	Depottabletter	1	30 mg	8–12 timer	2–6 timer
	Intravenøst	3	ca. 10 mg	4–5 timer	ca. 20 minutter
	Mikstur	1	30 mg	3–5 timer	Ca. 1 time
<i>Oksykodon</i>	Dråper	1	30 mg	3–5 timer	Ca. 1 time
	Kapsler	1,3–2	ca. 20 mg	ca. 6 timer	ca. 1 time
	Depottabletter	1,3–2	ca. 20 mg	ca. 12 timer	ca. 1–3 timer
	Mikstur	1.3-2	20 mg	ca. 6 timer	Ca. 1 time
<i>Fentanyl</i>	Injeksjon/infusjon	3	ca. 10 mg	4–6 timer	Ca. 20 min
	Depotplaster			72 timer	12–24 timer
	Sublingvaltabletter og neseppray	200-300	ca. 0,1 mg	Kort virketid	10–15 minutter
<i>Hydromorfon</i>	Kapsler	3,6–8	ca. 5 mg	4 timer	ca. 1 time
	Depotkapsler	3,6–8	ca. 5 mg	12 timer	12–16 timer
	Injeksjon/infusjon	15-30	3-5 mg	3-4 timer	ca 15 min?
<i>Ketobemidon</i>	Intravenøst	3	ca. 10 mg	3–5 timer	ca. 20 minutter
	Tabletter	1	ca. 30 mg	3–5 timer	1–2 timer

Oksykodon

Oksykodon er et semisyntetisk opioid som blir stadig mer brukt i behandling av akutte smerter, kreft smerter og kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter. Oksykodon ligner morfin med hensyn på effekt og bivirkninger, men har noen klare forskjeller, spesielt når det gjelder farmakokinetisk profil. Oksykodon metaboliseres via leveren, hovedsakelig via CYP 2D6 og CYP 3A4 [26]. Enzymet CYP 2D6 har to fenotyper i den hvite befolkningen, hvor 5-10% av befolkningen har redusert aktivitet av dette enzymet [27]. Flere studier har vist at denne gruppen har opplevd lavere smertestillende effekt enn gruppen med normal aktivitet av CYP 2D6 [28]. På grunn av CYP-metabolismen må man også vurdere muligheten for interaksjon mellom oksykodon og andre legemidler som metaboliseres via samme system [28].

Oksykodon har biotilgjengelighet på rundt 60%, som er høyere enn morfins biotilgjengelighet på 20% [29].

Generelt er morfin og oksykodon like effektive ved smertelindring av akutte og kroniske smerter, og begge gir typiske opioidrelaterte bivirkninger [28, 29]. En studie viste at

oksykodon sjeldnere forårsaker hallusinasjoner og kløe sammenlignet med morfin ved behandling av kreftsmerte [29].

I motsetning til morfin er oksykodon lite effektivt når det blir administrert spinalt [29, 30]. Dette kan være en ulempe ved forskrivning til palliative pasienter som har behov for spinaladministrasjon.

Ketobemidon

Ketobemidon er et kraftig opioidanalgetikum som har blitt brukt i Skandinavia siden slutten av 1940 tallet [31].

Effektivitet mot smerte er i samme størrelsesgrad som morfin, og det har også noen N-methyl-D-aspartate (NMDA) -antagonist egenskaper [31, 32]. Dette gjør det nyttig for noen typer smerte som ikke reagerer godt på andre opioider, som nevrogen smerte eller kompliserte kreftsmertesmerter [31].

De foreliggende data viser at eliminasjonen av ketobemidon varierer blant kritisk syke pasienter [33]. Årsaken til dette er sannsynligvis multifaktoriell. Nyresvikt, leverdysfunksjon og kritisk sykdom er blant faktorene som påvirker farmakokinetikken [33].

Ketobemidon er nå i ferd med å fases ut fra norske sykehus [34]. Pasienter som nå får ketobemidon kan skifte til morfin eller oksykodon i de alle fleste tilfeller. Ketobemidon kan fortsatt brukes i spesielle situasjoner. Årsakene til at ketobemidon skal fases ut er usikker leveringssituasjon, ingen spesielle fordeler fremfor alternative opioider, til dels manglende dokumentasjon og liten internasjonal bruk av preparatet [34].

Fentanyl

Fentanyl er et syntetisk høypotent opioid (ca 100 ganger mer potent enn morfin gitt i.v.) med rask effekt på sentralnervesystemet [35]. Det er veldig lipofilt og kan derfor også administreres i form av plaster, nasalspray eller sublingvaltabletter. Fentanyl i form av nasalspray brukes ved gjennombruddssmerter hos kreftpasienter [36]. En studie viste at når morfin og fentanyl gis i proporsjonale/ekvivalente doser har fentanyl nasalspray overlegen effekt i forhold til oralt dosert morfin [36]. En egnet indikasjon for fentanyl plaster er stabile kroniske smerter der det samtidig er begrenset mulighet for peroralt bruk [7]. Det har god effekt ved stabile smertetilstander, men er mindre egnet for vanskelig håndterbar smerte [7].

Fentanyl injeksjonsvæske brukes ved analgesi og anestesi. Fentanyl har vært i bruk i anestesi siden 1960-tallet og brukes fortsatt mye ved operasjoner [35]. I palliasjon brukes fentanyl hos pasienter som har behov for epidural/intratekal analgesi [37].

En fordel med fentanyl er at det kan brukes hos pasienter med nyresvikt [7]. Fentanyl metaboliseres via leveren til inaktive metabolitter og bare 10% av umetabolisert virkestoff utskilles via nyrene [7].

Hydromorfon

Hydromorfon har samme analgetiske effekt som morfin og bivirkningene er de samme [38]. Hydromorfon er 5-7 ganger mer potent enn morfin, og er nyttig til palliative pasienter når de har behov for kontinuerlig s.c. administrasjon [38]. Man kan gi en relativt høy dose av opioidet uten å tilføre uhensiktsmessig stor væskemengde [2, 5, 7].

Metadon

Metadon er en syntetisk potent μ -opioidagonist som sjelden er førstevalg ved palliasjon [7]. I tillegg til virkning på opioidreseptorer, virker stoffet også som NMDA-reseptorantagonist og kan ha gunstig effekt ved nevrologiske smerter. Det benyttes ofte ved opioidskifte [39]. Ulempen med metadon er lang halveringstid og tendens til akkumulering og overdosering, og derfor er behandling med metadon en spesialistoppgave [40].

1.4.3 Adjuvante legemidler

Palliativ behandling er en kompleks oppgave som må tilpasses hver pasient og ofte krever bruk av mange forskjellige legemidler. I tillegg til opioider brukes andre legemidler for å dempe plagsomme symptomer som skyldes bivirkninger av opioider eller progresjon av kreftsykdommen. Eksempler på hva som er viktig å behandle er mage-tarmplager, psykiske lidelser, dyspné, kreftsår og anemi [7].

Vanskelig behandlet smerte

Spesielt ved nevrologiske smerter og kompliserte kreftsmarter kan det være behov for tilleggsmedikasjon for å oppnå tilstrekkelig smertelindring. Adjuvante analgetika blir brukt når smertelindring ikke kan oppnås med opioider uten å gi plagsomme bivirkninger [10]. Kombinasjon med opioider gir ofte bivirkninger i sentralnervesystemet, og av den grunn skal dosetitrering av både opioidet og de adjuvante legemidlene følges nøye [5].

Det er generelt godt dokumentert at antidepressiver kan ha analgetisk virkning. Serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) og tricykliske antidepressiver (TCA) brukes som regel i palliasjon [5].

Tabell 2. Preparater og doseringsforhold for anbefalte antidepressiver ved behandling av nevrogene smerter [5].

Preparat	Doseringsforhold	Maksimal dose
<i>TCA: Amitriptylin</i>	10 mg stigende med 10 mg 1-2 ganger per uke	Inntil 100 mg
<i>TCA: Nortriptylin</i>	10-25 mg gitt 2-3 ganger daglig	Inntil 100 mg
<i>TCA: Imipramin</i>	1-25 mg gitt 2-3 ganger daglig	Inntil 100 mg
<i>SNRI: Duloksetin</i>	30 mg daglig	Inntil 60 mg
<i>SNRI: Venlafaksin</i>	75 mg daglig	Inntil 175-225 mg

I de siste årene har nesten alle antikonvulsiver vært brukt i behandlingen av nevrogene smerter. Men bare gabapentinoidene (gabapentin og pregabalin) har betydelig dokumentert klinisk effekt [5].

Kortikosteroider har stor plass i den palliative behandlingen på grunn av sin antiinflammatoriske virkning og sin evne til å redusere tumorødem [5]. I tillegg har kortikosteroider kvalmestillende effekt og kan brukes som supplement eller i stedet for antiemetika.

Noen NMDA-reseptorantagonister har vært i bruk i behandlingen av kreftsmerte. Den viktigste og mest brukte er ketamin [5].

En del kliniske studier viser at ketamin har vært veldig effektivt ved behandlingsresistent kreftsmerte [5, 41]. Ketamin utøver sin virkning via blokade av NMDA reseptoren. Når det doseres lavt, oppnås en analgetisk tilleggseffekt som kan redusere behovet for opioider [42, 43]. Ved disse lave dosene er ketamin uten sin anestetiske effekt. Ketamin har vært tilgjengelig som en racemisk blanding av to stereoisomerer: S(+)-ketamin og R(-)-ketamin (Ketalor®). De to ketaminracemat-komponentene S-ketamin (Ketanest) og R-ketamin skiller seg fra hverandre i en rekke farmakologiske modeller, og det er esketamin som er

hovedansvarlig for den anestetisk-analgetiske effekten [44]. Esketamin (Ketanest®) har dobbel anestetisk og analgetisk potens i forhold til Ketalar® og doseres derfor i halve mengden [45]. Det fins ingen eller kun små forskjeller i farmakokinetikken til Ketanest® og Ketalar®. Ketamin brukes vanligvis som adjuvant til morfin og administreres hyppigst som kontinuerlig s.c. infusjon.

Legemidler i bruk ved spinalanalgesi (intratekal og epidural)

Ved langvarige smerter oppnås best intratekal/epidural analgesi ved å kombinere opioider og anestesimidler. Dosene kan for de individuelle legemidlene reduseres slik at bivirkningene blir færre og svakere [5].

Morfin benyttes oftest ved spinalanalgesi fordi det er mer vannløselig og sirkulerer lettere med cerebrospinalvæsken [5]. Fentanyl er mer fettløselig og gir analgesi i et mer avgrenset område [5].

For postoperativ epiduralanalgesi er fentanyl blandet med bupivakain og adrenalin hyppigst i bruk i Norge [7]. Det er vanligst å bruke morfin og bupivakain ved intratekal behandling for kreftsmarter. Eventuelt kan det tilsettes klonidin ved nevrologiske smerter, eller byttes til et annet opioid eller lokalanestesimiddel [5].

Klonidin er alfa-2-reseptoragonist som administreres i lave doser som sammen med morfin har synergistisk smertestillende effekt og kan gi bedre bivirkningsprofil av opioider [46].

Kvalme, oppkast og brekninger

Årsakene til kvalme kan være mange og sammensatte. Det kan oppstå som et primærsymptom, eller som bivirkning ved bruk av andre legemidler.

Kvalme og oppkast reduserer livskvaliteten og kan resultere i dehydrering, elektrolyttforstyrrelse og ernæringssvikt [5]. Kvalme ble rapportert av nesten 70% av pasientene med langtkommet kreftsykdom [5, 7]. Kvalmestillende kan ikke gis oralt ved samtidig oppkast og brekninger, og da må parenteral administrering vurderes.

Den gruppen antiemetika som oftest forskrives, er dopaminantagonister som metoklopramid og haloperidol [7]. Disse kan administreres s.c. og i.v. I noen tilfeller kan prochlorperazin og droperidol ordineres [7]. Antikolinergika er også i bruk. Butylscopolamin som administreres

s.c., og skopolamin i form av plaster kan være nyttig til en del pasienter [7]. Andre aktuelle antiemetika er: serotoninantagonister (ondasetron), antihistaminer (cyclizin, meclozin), kortikosteroider (metylprednisolon, deksametazon), somatostatinanaloger (okterotid) [5].

Psykiske lidelser

Depresjon og angst er vanlige psykiske reaksjoner hos kreftpasienter [7]. Disse kan forverre tilstanden til pasienten, og det er viktig å oppdage og skille mellom det som er vanlige reaksjoner og psykiske lidelser. Ved psykisk ubehag som oppleves som forbigående psykiske symptomer, kreves ikke spesielt legemiddelregime. I en slik situasjon er det viktig å gi støtte til pasienten, vise respekt og empati [5]. Ved psykiske lidelser kombineres farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling. Det finnes noen få dokumenterte studier av behandling av angst og depresjon hos kreftpasienter i palliativ fase [5].

Tabell 3. Noen aktuelle legemidler for behandling av angst, depresjon og søvnvansker [5].

Bruksområde	Legemiddel	Dosering
<i>Søvnvansker</i>	Zolpidem	5-10 mg
	Zopiklon	3,75-7,5 mg
	Oxazepam	15-25 mg
<i>Depresjon</i>	Mianserin	30-90 mg
	Mirtazepin	30 mg, inntil 60 mg
	Venlafaksin	75 mg
	Citalopram	20 mg inntil 60mg
<i>Angst</i>	Diazepam	5-10mg
	Alprazolam	0,5-5 mg
	Klomipramin	25-50 mg inntil 150 mg
	Midazolam	2-10 mg

Delirium

Delirium og forvirringstilstander er de hyppigste psykiske tilstandene hos kreftpasienter med langtkommet sykdom [5].

Behandling av delirium kan være årsaksrettet og symptomrettet [5]. Den årsaksrettede behandlingen innebærer endring av medikasjon, oksygenering, væsketilførsel, smertelindring og behandling av infeksjon [5]. Den symptomrettede behandlingen består av tilrettelegging av pasientens miljø, eventuelt supplert med medikamentell behandling. Ved behov for medikamentell behandling er haloperidol førstevalget [5]. Ofte gis preparatet i en s.c. pumpe [7].

Hos pasienter som er i terminalt delirium kan det være behov for lindrende sedering. Da brukes som regel midazolam [5]. Eventuelt kan haloperidol gis, hvis det i tillegg er behov for kvalmestillende medikasjon [7].

1.5 Valg av administrasjonsform

Målet med all medikamentell smertebehandling er å oppnå en optimal analgetisk effekt med så få bivirkninger som mulig. Serumkonsentrasjoner av det aktuelle medikamentet bør ligge nær inntil den minimale dosen som kreves for å oppnå tilfredsstillende effekt, og ikke så høyt at man får bivirkninger [5]. Å treffe det terapeutiske vindu for hver enkelt pasient er ikke lett, og det krever ofte gjentatte dosejusteringer og monitorering av effekt og bivirkning [5].

Nesten 90% av kreftpasientene klarer seg med bare peroralt administrert analgetika [47]. For pasienter med langtkommet sykdom som er i livets slutfase, er situasjonen annerledes. En stor andel palliative pasienter har behov for administrering av legemidler via alternative administrasjonsveier, da de har problemer med peroralt inntak.

Hvis smerten er stabil kan man prøve plaster. Her er fentanyl førstevalget da buprenorfin ikke har tilstrekkelig effekt ved sterke smerter i terminalfasen [7, 37].

Subkutan og intravenøs administrasjon

Legemidler skal administreres parenteralt hos pasienter som har mage-tarm problemer, hos sederte eller intuberte pasienter, eller pasienter som er i delir [48].

Anbefalt og foretrukket alternativ tilførselsvei er s.c. administrering [48]. Denne administrasjonsveien er enklere og mindre smertefull enn intramuskulær og i.v. administrering. Ved s.c. administrering hos pasienter som har behov for kontinuerlig smertelindring benyttes smertepumpe.

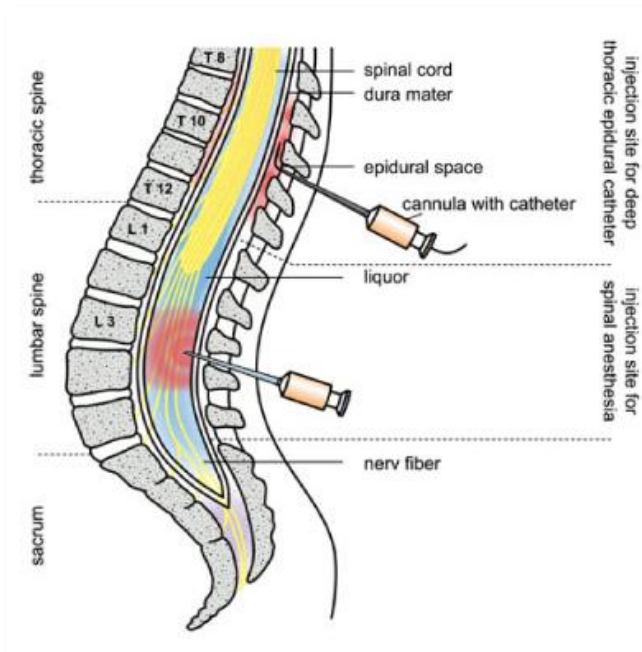
Det finnes noen ulemper med s.c. administrasjon. Hos pasienter med dårlig perifer sirkulasjon og perifere ødemer er s.c. administrasjon kontraindisert [48]. Også når det kreves tilførsel av stort volum og doser av legemiddel, må annen administrasjonsvei benyttes. Som regel velger man da i.v. administrering [48]. I tillegg til disse situasjonene kan i.v. administrasjon være til stor nytte ved opioidtitrering hvor det kreves rask respons, og ved episodiske sterke smerter (såkalt smertekrise) [5]. Bortsett fra disse situasjonene er det sjelden behov for i.v. administrasjon.

Ulemper med i.v. administrering er økt fare for infeksjon og behov for konstant oppfølging av helsepersonell [5]. Intravenøs (i.v.) tilførsel kan også gis via smertepumper, enten via perifere venekatetre (PVK) eller via sentrale venekatetre (CVK).

Hos en del pasienter, 2-4 % av palliative pasienter, oppnås ikke tilstrekkelig effekt med verken s.c. eller i.v. administrasjon [49].

Intratekal og epidural administrasjon

Når enten smertene er ukontrollerbare eller bivirkningene uakseptable, kan invasive teknikker som spinal (intratekal eller epidural) smertebehandling eller nerveblokader vurderes [5, 15]. Ved intratekal og epidural smertebehandling injiseres/infunderes et lokalanestesimiddel og opioid via et kateter nær inn mot ryggmargen [5]. Ved bruk av epiduralanalgesi tilføres legemidlene i epiduralrommet, og ved intratekalanalgesi perforeres dura mater og legemidlene tilføres i spinalvæsken (se figur 1.3).



Figur 1.3. Intratekal og epidural anestesi [50]

Ved intratekal- og epiduralanestesi kan man ikke blokkere nerveledningen fullstendig. Pasienten vil derfor ikke være helt smertefri, men det oppnås en tilstrekkelig effekt uten bivirkninger [5].

Denne formen for smertebehandling krever tett oppfølging. Indikasjoner kan være systemisk opioidintoleranse eller nevropatisk smerte [7]. Spinalanestesi har god effekt på skjelettmetastasesmerter, anfallsvis visceral smerte, samt smerte fra tumorer i hud og slimhinner [5].

Intratekalanestesi har flere fordeler fremfor epidural, spesielt når behandlingen varer lenger enn to uker. Intratekalanestesi har bedre smertestillende effekt over tid og det er tilstrekkelig med 1/10 av den epidurale dosen av et anestetikum og et opioid [5]. På grunn av lavere dose og lavere infundert volum per time kan etterfylling av smertepumpe skje sjeldnere [5].

Epiduralkateter kan være til stor nytte når det haster og anestesilege ikke har så mye erfaring med behandling av kreftsmarter [5]. Epiduralkateter er enklere å legge enn intratekalkateter. Derfor kan epiduralkateter legges først i slike situasjoner og byttes med intratekalkateter senere når man har tilgang til lege som har erfaring med intratekalkatetre [5].

En annen ulempe ved bruk av epiduralkateter er at den smertestillende effekten blir gradvis dårligere på grunn av arrforandringer rundt kateteret i epiduralrommet [5].

Når legemidler administreres inn i CNS kan pasienten være utsatt for komplikasjoner som spinal lekkasje, blødning, infeksjon og toksisitet på grunn av eksogene forbindelser som for eksempel konserveringsmidler [51]. Legemidler som inneholder konserveringsmidler har vært knyttet til uønskede effekter når de administreres via CNS, og som et resultat anbefales bruk av konserveringsfrie midler [52]. Flere studier har beskrevet slike hendelser ved epidural administrasjon [52]. Konserveringsmidler involvert i nevrotoksisitet etter tilfeldige epidural administrering inkluderer benzylalkohol, formaldehyd salter, parabener, fenol, polyetylen glykol og natriummetabisulfitt [51, 52].

1.5.1 Sprøytepumpe

Sprøytepumpen er en liten, bærbar, batteridrevet infusjonspumpe som er egnet for kontinuerlig administrasjon av legemidler fra en sprøyte. Innholdet i sprøyten kan være ett enkelt medikament eller en kombinasjon av medikamenter [53].

Det er flere fordeler med denne pumpen. Innholdet i sprøyten kan trekkes opp av sykepleiere ute på posten og man slipper å vente på spesialproduserte blandinger fra apoteket [53]. Derfor kan den raskt tas i bruk hvis posten har de aktuelle legemidlene på lager. I tillegg er det veldig enkelt å justere dosen og volumet er lite, slik at man kan endre terapi uten å måtte kassere store mengder kostbare legemidler.

Med hensyn på ulemper er pumpen ikke designet for selvadministrering av bolusdoser. Dette kan være stor ulempe for de som ikke får tilstrekkelig effekt av den innstilte dosen eller har behov for bolusdoser ved gjennombruddssmerter. En annen ulempe er at innholdet i sprøyten har, på bakgrunn av mikrobiologiske vurderinger, en brukstid på maksimalt 24 timer [54]. Blanding av flere legemidler forutsetter at leger og sykepleiere har kunnskap om kompatibilitet og egnethet av ulike legemidler til valgt administrasjonsmåte. For å tilberede leggemiddelblanding til sprøytepumpe kreves det at sykepleiere har høy fagkunnskap i farmakologi og at de kan foreta utregninger av legemiddeldoser ut fra leges ordinerings. Funnene fra en nylig publisert norsk studie tyder på at sykepleiere ikke har tilstrekkelig kunnskap på legemiddel-området til å sikre en trygg legemiddelbruk i helsetjenesten, noe som er i tråd med internasjonal forskning [55]. Dette er svært bekymringsfullt og kan være en stor ulempe ved bruk av sprøytepumpe. Ved norske sykehus brukes forskjellige modeller av den pumpen og den mest brukte er Graseby® sprøytepumpe (figur 1.4).



Figur 1.4. Graseby® sprøytepumpe [56].

1.5.2 Continuous Ambulatory Delivery Device -Legacy® -smertepumpe (CADD-pumpe)

Patient Controlled Analgesia (PCA) eller pasientkontrollert analgesi er et begrep som omfatter kontinuerlig parenteral administrasjon av legemidler via smertepumper [57]. Smertepumpen styrer forhåndsinnstilte doser elektronisk. Som regel frigir pumpen lave doser av opioider og/eller andre virkestoff kontinuerlig. I tillegg har pasienten mulighet for selvadministrering av bolusdoser [57]. Administrasjon av analgetika via PCA-pumpen kan redusere behovet for opioider sammenlignet med pasienter som er avhengige av helsepersonell for smertestillende administrasjon [58]. Fordel med PCA administrering er at det gir stabile nivåer av stoffet i blodet, og at man kan titrere til ønsket effekt for hver pasient [58].

CADD-pumpe (Figur 1.5) er en elektronisk, bærbar pumpe som kan programmeres til kontinuerlig infusjon, til å gi enkle doser, eller for kontinuerlig infusjon med mulighet for pasientstyrt tilleggsdosering [59]. Når pumpen er riktig innstilt, er pasienten beskyttet mot overdosering fordi bolusdoser ikke kan tas oftere enn programmert. Samtidig er smertepumpen veldig nyttig for helsepersonell og gir viktig informasjon om

smertebehandlingen. Den lagrer alle forsøk der pasienten prøvde å administrere en ekstra bolusdose, og dette kan gi informasjon om at pasienten ikke får god nok effekt av virkestoffet, at smerteintensitet er økt eller at konsentrasjonen av virkestoffet er for lav. Bruk av pumpen krever opplæring både av sykepleiere og pasienter, og den er nyttig for bruk hjemme. Den brukes for både s.c., i.v. og spinal administrering av legemidler.



Figur 1.5. CADD-Legacy® PCA smertepumpe [59].

Til smertepumpen benyttes legemiddelkassetter på 50 eller 100 ml, eller legemidler i infusjonsposer med en «blindkassett» som kan kobles til pumpen. Kassetter med innhold er kostbare, og man venter ofte med å ta denne type pumper i bruk til man har innstilt doseringen. Oftest administreres smertestillende, men palliativ behandling er en komplisert behandling som ofte krever administrasjon av flere legemidler samtidig og har kan smertepumpen være til stor hjelp [53]. Blandinger kan være en god løsning for å unngå mange intravenøse innganger. Ulempen med blandinger er at endret hastighet fører til endret hastighet av alle innholdsstoffene. Dette er et problem når pasienten trenger høyere dose av kun ett virkestoff eller ønsker å ta en ekstra bolusdose.

1.5.3 Tilgjengelighet av legemidler til bruk i smertepumpe

Det finnes ingen markedsførte legemidler for direkte bruk i sprøytepumper eller smertekassetter, slik at man er avhengig av utblanding/fortynning av industriframstilte legemidler eller produksjon fra aktiv substans.

For å tilvirke av legemidler kreves tilvirkertillatelse fra Statens Legemiddelverk. Tilberedning på avdeling ved sykehus er unntatt dette kravet når det gjelder preparater som må tilberedes umiddelbart før bruk og som på grunn av holdbarhet ikke kan bestilles bruksferdig [60].

Legemidler til bruk i sprøytepumpe

Ved oppstart av en subkutan/intravenøs behandling via sprøytepumpe, tilberedes legemidlene av sykepleier på avdeling. Oppgaven utføres vanligvis på medisinerrommet, og ofte ute på en vanlig arbeidsbenk mens det foregår annen aktivitet i samme rom. Av den grunn er det større risiko for kontaminering av produktet, noe som er bakgrunnen for at maksimal brukstid for legemiddel tilberedt på sykehusavdeling er satt til 24 timer [54].

Det anbefales at blanding av flere legemidler i samme løsning, så fremt det er mulig, bestilles bruksferdig fra apotek eller en annen leverandør med tilvirkertillatelse [54]. Denne typen tilvirkning krever farmasøytisk kompetanse på vurdering av legemidlets egenskaper, løselighet, forlikelighet, holdbarhet og innhold av hjelpestoffer. Unntaksvis kan tilberedningen gjøres på avdelingen, når det haster og pasienten må komme raskt i gang med behandlingen [54]. I disse tilfellene har ofte personalet på avdelingene, enten ved praktisk erfaring eller ved faglig støtte fra sykehusapoteket, utarbeidet oversikter over legemidler som kan blandes uten synlig utfelling [61].

Legemidler til bruk i PCA-smertepumpe

Hvis pasienten har god effekt av et legemiddel eller en blanding av legemidler, og dosen er justert, skiftes over til PCA-pumpe. En kassett med legemiddel til bruk i pumpe inneholder vanligvis mer legemiddel enn det som brukes i løpet av 24 timer og bestilles derfor vanligvis fra apotek. Smertekassett til PCA-pumpen kan tilvirkes enten av apotek eller annen leverandør med tilvirkertillatelse.

Resepturproduksjon omfatter tilvirkning etter bestilling av et produkt til den enkelte pasient [60]. Her kan man altså ikke lage flere enheter enn det som er bestilt og oppbevare på apoteket, selv om man er nokså sikker på at det kommer en ny bestilling i løpet av noen få dager. Det er denne type tilvirkertillatelse de fleste sykehusapotek og enkelte andre apotek har. Ved mottak av bestilling må man utarbeide en framstillingforskrift. Denne prosessen omfatter anskaffelse og kontroll av nødvendig dokumentasjon om stabilitet og kompatibilitet av både virkestoff, hjelpestoff og emballasje, vurdering av egnethet av de tilgjengelige

produktene med tanke på administrasjonsmåte, for eksempel benytte ukonserverte legemidler til intratekal og epidural administrasjon. Vurdering av konsentrasjonsgrenser ved fortytning, og konsekvensen av fortytning av eventuelle hjelpestoffer må også evalueres. Holdbarhet og oppbevaringsbetingelser av produsert kassett må vurderes i henhold til opplysninger om angitte produkter [60].

Alt dette blir gjort av en farmasøyt og blir dokumentert i form av en framstillingsforskrift. Dobbeltkontroll er nødvendig og all dokumentasjon må derfor kontrolleres og godkjennes av en annen kompetent og autorisert farmasøyt [60]. Etter at dette blir gjort, kan selve produksjonen starte. I samsvar med Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek [60], skal alle krav om utstyr, lokaler, personell, hygiene og dokumentasjon være oppfylte. På grunn av så strenge kravene og liten risiko for mikrobiologisk kontaminasjon under produksjonen kan lenger holdbarhet på ferdig utblandete kassetter forsvares.

Den store jobben i form av fremstilling av dokumentasjon må gjøres hver gang en ny konsentrasjon eller en ny kombinasjon av legemidler bestilles. Dette er krevende og tar lang tid, noe som medvirker til at ventetiden på en ny kassett blir lang for pasienten. For de konsentrasjonene som oftest bestilles har apotekene stort sett utarbeidet og godkjent hovedforskrifter som blir kopiert ved mottak av bestilling, slik at leveringstiden blir kortere. Hvis fagmiljøene blir enige om bestemte konsentrasjoner eller blandinger som de i størst mulig grad skal benytte, er det mulig å ha de aller fleste framstillingsforskriftene ferdig kontrollert og godkjent. Dette kan forkorte ventetiden på smertekassetene betydelig.

I tillegg til dette, ved å samarbeide ved andre sykehus, kan det identifiseres hvilke blandinger til PCA som bestilles hyppigst ved norske sykehus. Hvis flere bruker samme legemidler og konsentrasjoner er det hensiktsmessig å vurdere kostnadseffektivitet av stabilitetsstudier og sentralisert produksjon. Hvis dette kravet er oppfylt, kan det gis forslag til en leverandør med tilvirkertillatelse til reseptutleieproduksjon, lagerproduksjon og salg av egen lagerproduksjon.

Foreløpig finnes det noen få ferdigfylte smertekassetter til bruk til PCA. Dette er 100 ml morfinkassetter i konsentrasjoner 2, 5 og 10 mg/ml med holdbarhet 2 måneder ved oppbevaring i kjøleskap, som produseres av Fresenius Kabi. Fordelene med disse kassetene er holdbarhet som er 2 måneder slik at de kan kjøpes inn av avdelingene og lagerholdes, eller lagerholdes på apotek og dermed leveres rett etter bestilling slik at det blir minimal ventetid for pasientene. En annen fordel er at de har en brukstid på 7 dager etter oppstart av terapi,

sammenlignet med morfin gitt via sprøytepumpen hvor blandingen må brukes innen 24 timer. Tidligere fantes også ketobemidon 1 og 5 mg/ml. Disse er fra våren 2017 erstattet av oksykodon 1 og 5 mg/ml. Ut fra alt dette følger at all form for standardisering kan bidra til redusert ventetid for pasientene, og også til produkter som er bedre dokumentert med hensyn på kjemiske/fysikalske egenskaper.

1.6 Hensikt

Overordnet mål med prosjektet er å bidra til at palliative pasienter mottar spesialproduserte smertekassetter med riktig kvalitet til PCA raskere enn i dag.

Formålet skal nås gjennom kartlegging av forskrivningspraksis av, og ønsker om spesialproduserte smertestillende til PCA-behandling til pasienter ved Palliativ enhet ved Akershus universitetssykehus HF (Ahus) og Hospice Lovisenberg ved Lovisenberg Diakonale Sykehus (Hospice Lovisenberg). Denne informasjonen skal brukes som grunnlag til forslag om hvilke produkter man bør prioritere ved utarbeidelse av hovedforkrifter, og om det er produkter man bør vurdere sentralisert produksjon av.

2 Materiale og metode

2.1 Valg av metode

Prosjektet ble utført som en kvantitativ tverrsnittsundersøkelse i perioden fra august 2016 til januar 2017. En kvantitativ tverrsnittsundersøkelse innebærer at informasjon ble samlet på en planlagt måte i en definert populasjon på et gitt tidspunkt [62].

Spørreundersøkelse ble valgt som metode for datainnsamling på grunn av at målet med prosjektet var innsamling og standardisering av konkrete data. Legenes forskrivningspraksis i form av konkret angitte virkestoffer, konsentrasjoner og andre relevante data for prosjektet skulle kartlegges. Kvantitativ metode ble valgt fremfor kvalitativ metode (som f.eks. intervju) fordi det ikke var interesse for å avklare eller å fortolke en problemstilling.

Skriftlig spørreundersøkelse brukes når forskeren har god forhåndskjennskap til det temaet som skal undersøkes, og når problemstillingen er relativt klar [62]. Den kvantitative metoden er godt egnet når det er ønskelig å beskrive hyppigheten eller omfanget av et fenomen. Med denne metoden kan man standardisere informasjonen og gjøre den lettere å behandle. Spørreundersøkelsen gir mulighet for å få eksakte resultater angitt i tall eller prosent [62].

For å velge en kvantitativ tilnærming, må kjente data kategoriseres og oversiktlige variable og verdier tilordnes tall [62]. Innsamling av kvantitative data forutsetter en relativt lukket tilnærming. Dermed blir det forskeren som i stor grad definerer hva som er interessant å få vite og hvilke svaralternativer som er relevante [62].

For å se om det er samsvar mellom svarene i spørreundersøkelsen og praksis, ble bestillinger på alle spesialproduserte smertekassetter fra de inkluderte avdelinger registrert.

2.2 Litteratursøk/innhenting av bakgrunnsinformasjon

For å gjennomføre en spørreundersøkelse er forståelse av problemstillingen og god kunnskap om temaet nødvendig. Relevante spørsmål kan stilles etter at dette grunnlaget er fastsatt.

Derfor ble det gjort litteratursøk av de viktigste begrepene som brukes i palliasjon. Det ble samlet inn informasjon fra svært mange relevante artikler, retningslinjer og kliniske studier fra databaser som Pub MED, Embase, Cochrane, Google Scholar. Ordene og begrepene som ble brukt i søket var på engelsk “palliative care”, “opioids”, “cancer pain”, “syring driver”, “PCA-pump” med sine tilsvarende oversettelser palliasjon, smertestillende, smerte hos kreftpasienter, sprøytepumper, PCA-smertepumper blant andre.

I tillegg ble det gjennomført en hospitering ved Palliativ enhet ved Ahus i to dager. Dette var nødvendig for å få et helhetlig bilde av hele prosessen for å kunne stille riktige spørsmål. Denne erfaringen har vært til stor hjelp for å bestemme i hvilken retning prosjektet skal gå og hvilke spørsmål som skal stilles i spørreskjemaet.

2.3 Utarbeidelse av spørreskjema

Det ble ikke funnet noe standardisert spørreskjema som kunne være egnet for bruk ved denne undersøkelsen. Derfor ble det diskutert og vurdert med to veiledere om utarbeiding av et eget skjema.

På grunnlag av innhentet informasjon ble et spørreskjema utarbeidet (vedlegg 1). Spørreskjemaet ble utarbeidet av masterstudenten i samarbeid med farmasøytene Jorunn Undheim Brænden og Silje Engdal Ørnes.

Spørreskjemaet ble forsøkt holdt kort for å øke deltagelse ved at man ikke skulle bruke for lang tid. I alt bestod spørreskjemaet av 22 spørsmål som ble delt inn i 6 hovedtemaer:

Del 1 Valg av opioid

I den delen ble valg av opioider og konsentrasjoner brukt i palliasjon kartlagt. Fokuset var på opioider som administreres via smertepumper. Samtidig ble det stilt en del spørsmål om årsaker til valg av et bestemt opioid og hva som påvirker legens forskrivningspraksis.

Del 2 Om adjuvante legemidler i palliasjon

Palliativ behandling krever ofte bruk av flere adjuvante legemidler administrert via smertepumper. I denne delen ble hyppigst forskrevet adjuvante legemidler og deres konsentrasjoner kartlagt.

Del 3 Om blandinger i palliasjon

For lettere administrering må man ofte blande flere virkestoffer i en sprøyte/ en kassett. Her ble det undersøkt om legene hadde noen forslag til standardisering av visse blandinger.

Del 4 Om smertepumper

Man bruker to typer smertepumper for kontinuerlig administrasjon av legemidler. Dette er sprøytepumpe og PCA-pumpe. Her ønsket man å finne ut når og hvorfor legene valgte en type pumpe fremfor den andre, og hva de så på som ulemper og fordeler med pumpene.

Del 5 Om kunnskap innen palliasjon

Informasjon om hvilke kilder legene bruker for faglig oppdatering, kan også være nyttig for apotek og farmasøyter som samarbeider med dem slik at farmasøytene kan være forberedt på nye behov for legemidler eller kombinasjoner av disse.

Del 6 Demografiske data

Her ble det samlet grunnleggende data om legene.

I tillegg til spørsmålene ble det utarbeidet et kort sammendrag på første side av spørreskjemaet som inneholdt mer detaljer om prosjektet og bakgrunnsinformasjon. Dette var ment til å være en inspirasjon for å få legene til å besvare skjemaet.

2.3.1 Typer spørsmål og bruk av ulike tilslutningsskalaer i spørreundersøkelsen

Spørreskjemaet ble utarbeidet med i hovedsak lukkede spørsmål. Det vil si at svaralternativene er gitt på forhånd. Med hjelp av de kunne man konkretisere det man ønsket å vite. Legene ble i hovedsak bedt om å krysse av for kun ett svaralternativ, men på enkelte spørsmål ble det presisert at man kunne krysse av for flere svar. På noen av spørsmålene ble respondenten i tillegg til å svare på de lukkede svaralternativene, bedt om å utdype svaret. Spørreskjemaet inneholdt en del åpne spørsmål der respondenten kunne svare med egne ord. På den måten ønsket vi å få mer detaljerte og presise svar.

Det ble brukt ulike skala typer i spørreundersøkelsen.

Nominalskala

Svarkategoriene til et spørsmål som er på en nominal skala skiller seg fra hverandre kvalitativt, men de kan ikke rangeres mot hverandre [63]. For eksempel kan man ikke rangere legenes kjønn hvor svarkategoriene er "mann" og "kvinne".

Ordinalskala

Svarkategoriene til et spørsmål som er på en ordinal skala skiller seg fra de svarkategoriene på en nominell skala nivå, ved at de kan bli rangert seg imellom [63]. Et eksempel kan være et spørsmål om tilfredshet hvor respondenten har en mulighet til å svare "svært bra", "bra", "dårlig" eller "svært dårlig".

Intervallskala

Her er observasjonene målinger i form av «verdier» (tall) som kan plottes inn i en skala etter hverandre slik at de gir mening. Det er med andre ord mulig å måle avstanden mellom to verdier eller kategorier på en skala. Skalaen forutsetter at avstanden mellom kategoriene er definert, og at forskjellen mellom alternativene kan beskrives [63]. Et klassisk eksempel på intervall-skala er temperaturskalaen.

Likertskala

Likertskala er en bipolar svarskala som vanligvis har fem svarutfall. At en skala er bipolar betyr at den har et nøytral midtpunkt med et likt antall svaralternativer, som er også motsetninger, på begge sider av midtpunktet [63]. Den skalaen brukes bl.a. til å måle styrken av en holdning til en påstand. Et eksempel er: "Helt uenig", "Delvis uenig" "verken enig eller uenig" " Delvis enig" og "helt enig".

Ved hjelp av noen svarkategorier (på ordinalskala) som tilfredsstillt kravene som er knyttet til en Likertskala, er det mulig å behandle og sammenligne svaralternativer og gjøre en statistisk analyse [63]. På en rekke del spørsmål ble det brukt denne skalaen.

“Vet ikke alternativ” brukes når man ønsker å skille ut dem som ikke har en mening om den aktuelle saken fra dem som har en mening om saken [62]. Deltakerne i dette prosjektet var leger som måtte ha en mening om det aktuelle temaet. Derfor ble dette svaralternativet ekskludert fra spørreskjemaet.

Åpne spørsmål ble også stilt fordi man kan samle inn egne tanker til respondenten. Slike spørsmål gir mulighet for konkrete forslag, ønsker og ideer [62]. Den typen spørsmål var spesielt nyttig for kartlegging av ønsket konsentrasjoner og blandinger, som ellers er vanskelig å begrense og konkretisere.

2.3.2 Utprøving av spørreskjema

Hovedmålet med utprøvingen av spørreskjemaet var å kartlegge hvordan selve spørreskjemaet fungerte og om noe burde endres. Det var viktig å teste om legene forstod spørsmålene på den måten man har tenkt å bli forstått [63].

Spørreskjemaet ble testet av to leger med erfaring i behandling av alvorlig smerte, og en klinisk farmasøyt som jobber ved Palliativ enhet ved Ahus. Leger ved Palliativ enhet ved Ahus og leger ved Hospice Lovisenberg ble ikke spurt om å evaluere skjemaet fordi vi ønsket å inkludere alle legene fra disse sentrene senere i prosjektet.

I tillegg til å svare på spørreskjemaet ble legene spurt om å evaluere spørreskjemaet i forhold til tidsbruk, opplevelsen og forståelsen av spørsmålene, instruksene og rekkefølge av spørsmålene. Som verktøy ble det brukt et evalueringsskjema som ble hentet fra [64] og tilpasset til eget bruk (vedlegg 2).

Farmasøyten og en lege fylte ut spørreskjemaet først og deretter evalueringsskjemaet. Den andre legen evaluerte skjemaet muntlig, mens han besvarte spørsmålene. Alle kommentarer ble skrevet ned og vurdert.

På bakgrunn av tilbakemeldingene ble spørreskjemaet justert. Et spørsmål fikk et svaralternativ til etter innspill fra en lege. En tabell ble justert slik at det ble gitt mulighet for å fylle inn egne kommentarer. Alt annet har virket logisk og passende.

2.4 Studielokalisasjon og utvalg

Studien ble gjennomført ved Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg ved Lovisenberg Diakonale Sykehus.

Palliativt senter ved Ahus tilbyr lindrende behandling til kreftpasienter og andre pasienter med alvorlig, livsbegrensende sykdom. Palliativ sengeenhet tilbyr hjelp ved behov for

avansert palliativ behandling. Palliativ sengeområde har ni sengeplasser hvor pasientene ligger i inntil fem sammenhengende dager i dårligste periodene når de har behov for overvåking, dosejustering og terapijusteringer, eller for ekstra omsorg og hjelp. Pasienter blir også flyttet hit fra andre avdelinger når de kommer i den terminale fasen av livet.

Hospice Lovisenberg ved Lovisenberg Diakonale Sykehus er et senter for lindring og livshjelp. Døgnetenheten ved Hospice Lovisenberg har tolv enerom og tilbyr en til to ukers opphold. Dette er et tilbud til pasienter med alvorlig kreftsykdom og behov for avansert lindrende behandling, pleie og omsorg.

Alle leger fra Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg ble informert om at det skulle gjøres et masterprosjekt om smertebehandling innom palliasjon. Alle leger, som inkluderer syv leger fra Palliativ enhet Ahus og fire leger fra Hospice Lovisenberg ble bedt om å delta i undersøkelsen.

2.5 Studiepopulasjon og gjennomføring av spørreundersøkelsen

Etter positiv tilbakemelding ble det avtalt et møte med legene fra Palliativ enhet ved Ahus og et møte med legene fra Hospice Lovisenberg. På disse møtene ble legene informert om hva prosjektet omfattet og at deltakelse i prosjektet var frivillig og anonym.

Selv om fritt informert samtykke er et krav i en forskning og det er anbefalt å være i skriftlig form, har samtykke ikke blitt samlet på den måten. Etter at legene ble informert detaljert om prosjektet både muntlig og skriftlig i form av utarbeidet sammendrag på første side av spørreskjemaet, ble de spurt om å delta. Det ble informert om at ved å svare på, og returnere spørreskjemaet samtykket de i deltagelse. Spørreskjemaene ble utdelt personlig og det ble avtalt at de besvarte skjemaene skulle hentes noen få dager etter på et bestemt tidspunkt.

2.6 Registrering av bestillinger

Sykehusapoteket Lørenskog tilvirker og leverer smertekassetter og andre sterile produkter til Palliativ enhet ved Ahus.

Sykehusapoteket Oslo, Ullevål tilvirker og leverer smertekassetter og andre sterile produkter til Hospice Lovisenberg.

Alle bestillinger på spesialproduserte smertekassetter ble registrert. Registreringen omfattet bestillinger i perioden 01.01.2016-31.12.2016 av rene virkestoffer og blandinger, sammen med løsninger med adjuvante legemidler som administreres via PCA-pumpe. De to arkivene ble manuelt gjennomgått. Alle bestillinger på smertekassetter ble registrert med tanke på sammensetning og konsentrasjoner. Det ble utarbeidet et regneark med alle bestillinger som kunne sammenlignes med resultatene fra spørreskjemaet.

2.7 Etiske aspekter

Dataene er anonyme og ble behandlet konfidensielt. Spørreskjemaene inneholdt ikke sensitive opplysninger, og studien var dermed ikke meldepliktig verken til Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (NSD) eller Datatilsynet. Godkjenning fra Regionale Etiske Komité var ikke nødvendig, fordi ingen pasienter, pasientjournaler eller personopplysninger ble undersøkt i studien.

2.8 Analyse av spørreskjemaene

Det ble opprettet en database i Microsoft Office Excel. Alle dataene, både fra spørreundersøkelsen og bestillinger på smertekassetter ble registrert og deretter brukt for alle deskriptive analyser.

3 Resultater

3.1 Demografiske data

Ni spørreskjemaer ble totalt innsamlet i undersøkelsen. Fem av syv leger fra Palliativ enhet Ahus og alle fire legene fra Hospice Lovisenberg svarte på spørreskjemaet. Dette ga en samlet svarprosent på 81,82%. Seks av respondentene var kvinner og tre av respondentene var menn. Respondentene var i alderen fra 30 til 60 år, jevnt fordelt. De hadde i gjennomsnitt 10 års erfaring med palliative pasienter.

3.2 Registrerte bestillinger

Sykehusapoteket Lørenskog fikk 424 bestillinger på CADD-smertekassetter fra Palliativ enhet Ahus i løpet av 2016. Smertekassetter med rene opioider ble bestilt 332 ganger. Resten av bestillingene var på adjuvante legemidler (44 bestillinger) og forskjellige blandinger (48 bestillinger).

Sykehusapoteket Oslo, Ullevål fikk 105 bestillinger på CADD-smertekassetter fra Hospice Lovisenberg i 2016. Rene opioider ble bestilt 65 ganger og forskjellige blandinger ble bestilt 35 ganger. Det ble kun registrert 5 bestillinger på adjuvante legemidler.

3.3 Bakgrunnsdata

Ifølge legene har en stor andel av palliative pasienter behov for smertestillende behandling administrert via smertepumper. Halvparten av legene antok at 50-69% av alle palliative pasienter har behov for administrering av legemidler via smertepumper og resten antok at 70-90% av pasientene får smertestillende via disse pumpene.

For standardisering av bestemte konsentrasjoner av morfin er det svært nyttig å vite i hvilken grad legens forskrivningspraksis påvirkes av tilgjengelighet av ferdigfylte smertekassetter. Fire av fem leger fra Palliativ enhet Ahus ble påvirket av tilgjengelighet av disse kassetene i stor grad. Ved Hospice Lovisenberg oppga to leger at tilgjengelighet av kassetene i liten/i svært liten grad påvirker deres forskrivningspraksis. To leger (én fra hver enhet) ga nøytralt svar.

For å undersøke dette nærmere ble legene spurt om de var enige eller uenige i følgende påstand:

“Det er veldig viktig at pasienten får sine smertekassetter så fort som mulig, derfor forskriver jeg alltid kassetter som kan skaffes raskt og styrer dosering med selve smertepumpen.”

Fire leger fra Palliativ enhet Ahus var delvis enige eller helt enige i den påstanden, og bare en lege var nøytral. På den andre siden var tre leger fra Hospice Lovisenberg nøytrale og én lege var helt uenig i denne påstanden.

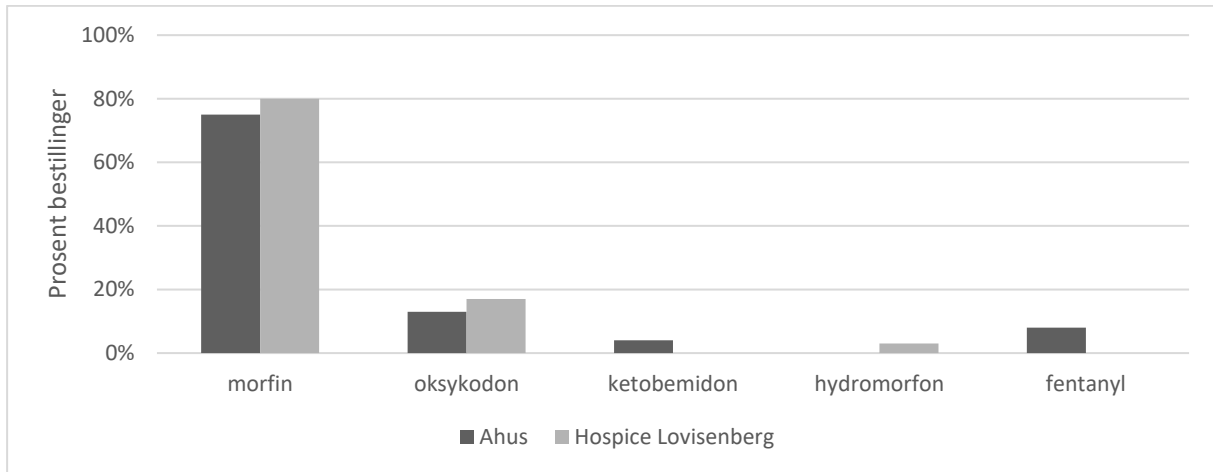
3.4 Valg av opioid

Legene ble spurt om å velge og prioritere de tre opioidene som de oftest forskriver som parenteral smertebehandling til palliative pasienter. Elleve typer opioider ble gitt i tabellen og legene kunne velge mellom dem eller selv tilføye eventuet annet ønsket opioid. Alle legene som deltok i undersøkelsen oppga morfin som høyest prioritert og oftest forskrevet opioid, og oksykodon som andrevalg.

Alle fem leger fra Palliativ enhet Ahus oppga ketobemidon som tredje høyest prioriterte opioid til parenteral bruk. To av disse legene kommenterte at ketobemidon råvare var vanskelig å skaffe.

Alle legene fra Hospice Lovisenberg har angitt hydromorfon som tredje prioritert opioid ved parenteral smertebehandling til palliative pasienter.

Registrerte bestillinger av opioid-smertekassetter er presentert i figur 3.1. Morfin og oksykodon ble bestilt i flest tilfeller både ved Palliativ enhet Ahus og Hospice Lovisenberg. Som tredjevalg bestilte Palliativ enhet Ahus fentanyl oftere enn ketobemideon. Ingen bestilling på hydromorfon ble registrert ved Palliativ enhet Ahus, og hydromorfon ble bestilt to ganger i siste året ved Hospice Lovisenberg.

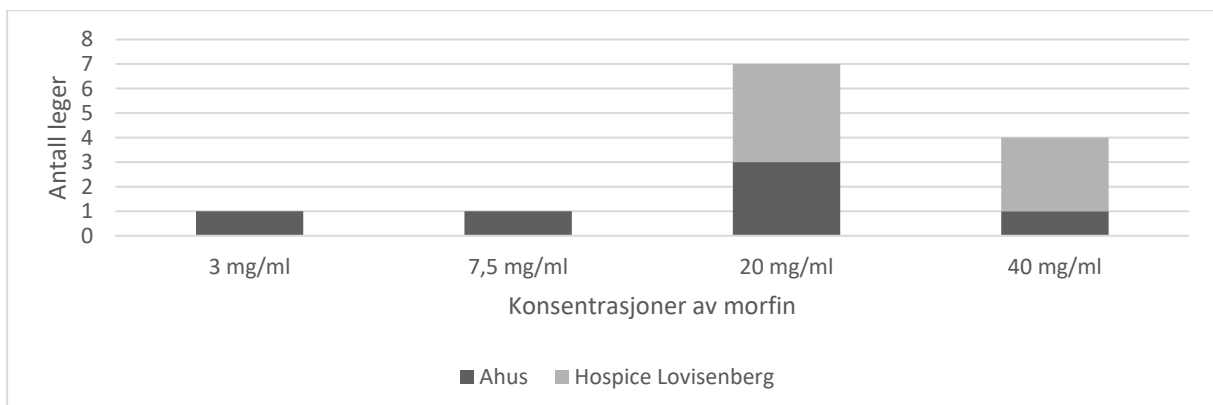


Figur 3.1. Fordelingen av smertekassetter i forhold til antall bestillinger av smertekassetter med rene opioider fra 2016 ved Palliativ enhet Ahus (n= 332 bestillinger) og Hospice Lovisenberg (n=65 bestillinger)

Legene oppga at prioriteringen ville vært den samme hvis de kunne velge helt fritt, uten å ta hensyn til retningslinjer, tilgjengelighet og levering av legemidler.

3.4.1 Morfinkassetter til CADD-pumpe

Alle legene fra Palliativ enhet Ahus mente at ferdigfylte morfinkassetter i konsentrasjoner 2, 5 og 10 mg/ml i stor grad dekket behov for morfin til CADD brukere. To leger fra Hospice Lovisenberg var enige med legene fra Palliativ enhet Ahus, mens de to andre var nøytrale. Legene oppga også konsentrasjoner som de savnet i ferdigfylte CADD-smertekassetter. Morfin 20 mg/ml og morfin 40 mg/ml ble ønsket av henholdsvis syv og fire leger (se figur 3.2). En lege fra Ahus oppga ikke spesifikke konsentrasjoner men skrev en generell kommentar at h*n savnet morfin i høyere konsentrasjoner.

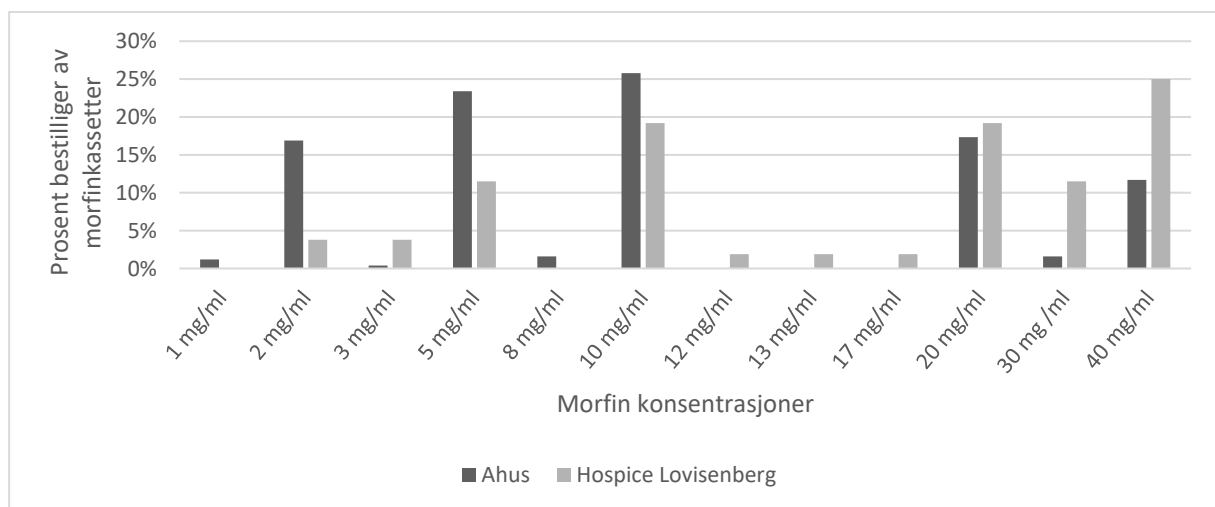


Figur 3.2. Konsentrasjoner av morfin som legene oppga å savne som ferdigfylte smertekassetter.

Av alle de 332 bestillingene på smertekassetter med rene opioider fra Palliativ enhet Ahus, var 248 bestillinger av morfinkassetter. Hospice Lovisenberg hadde bestilt CADD-

morfinkassetter 52 ganger av de totalt 65 opioid-smertekassetene som ble bestilt i 2016. Figur 3.3 viser konsentrasjonene på de registrerte bestillingene av morfinkassetter fra 2016.

Ved Palliativ enhet Ahus ble ferdigfylte morfinkassetter i konsentrasjoner 2, 5, 10 mg/ml oftest bestilt. I tillegg ble morfin 20 mg/ml bestilt like ofte som ferdigfylt morfinkasset 2 mg/ml. Morfin 40 mg/ml ble svært ofte bestilt samelignet med alle andre bestilte konsentrasjoner i 2016. Ved Hospice Lovisenberg ble morfin 40 mg/ml oftest bestilt. Morfin 20 mg/ml ble like ofte bestilt som ferdigfylte morfinkassetter 10 mg/ml og morfin 30 mg/ml ble like ofte bestilt som ferdigfylte morfinkassetter 5 mg/ml.

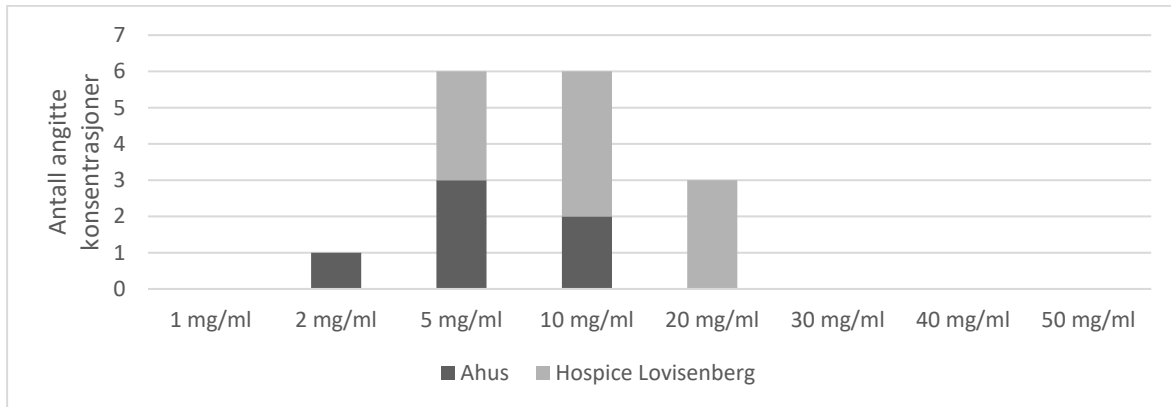


Figur 3.3. Fordelingen av morfinkonsentrasjoner i forhold til antall bestilte morfinkassetter i 2016 ved Palliativ enhet Ahus (n=248 bestillinger) og Hospice Lovisenberg (n=52 bestillinger)

3.4.2 Oksykodonkassetter til CADD-pumpe

Legene ble spurt i hvilken grad oksykodonkassetter 1 mg/ml og 5 mg/ml kunne dekke behovet for oksykodon til PCA-behandling til palliative pasienter. Tre leger fra Ahus og tre leger fra Hospice Lovisenberg mente at disse kassetene ville verken i liten eller i stor grad dekke behovet for PCA-behandling. De andre to leger fra Ahus mente at disse konsentrasjonene ville dekke behovet for oksykodon i stor grad. Omvendt mente en lege fra Hospice Lovisenberg at disse kassetene ville bare i liten grad dekke behovet for oksykodon til palliative pasientene.

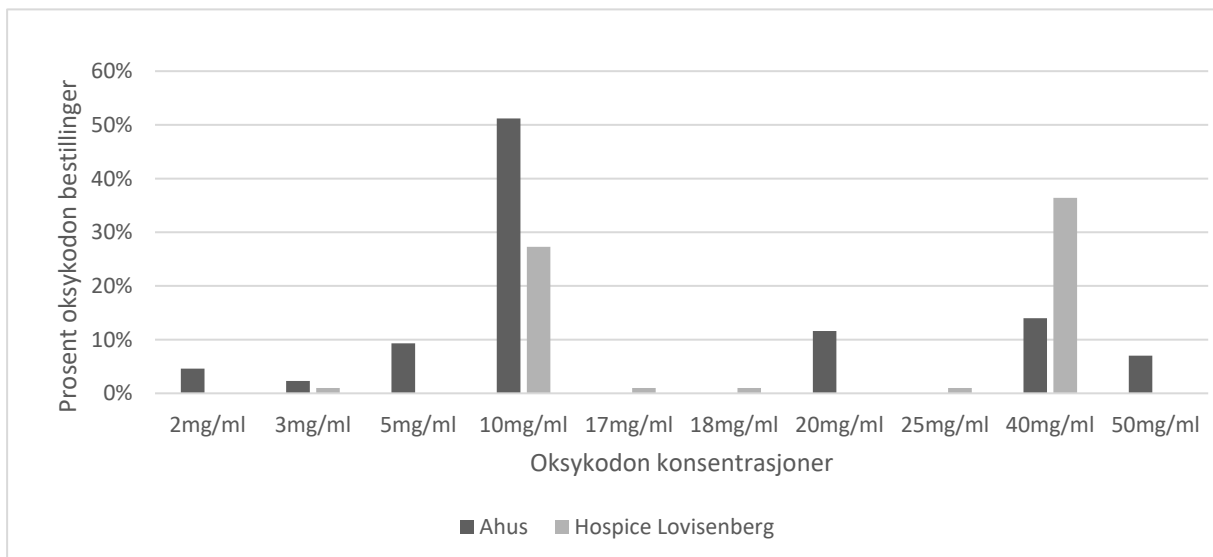
Legene ble bedt om å markere inntil tre, av i alt åtte mulige konsentrasjoner, de oftest forskrev. Disse konsentrasjonene er presenterte i figur 3.4.



Figur 3.4. Ofteste foreskrevne konsentrasjoner av oksykodon. Hver lege kunne anngi inntil 3 konsentrasjoner av åtte oppgitte.

Fra figuren kan man se at seks leger anga at de oftest forskrev oksykodon 5 mg/ml og 10 mg/ml. Tre leger fra Hospice Lovisenberg antok også at oksykodon 20 mg/ml ofte ble bestilt. Èn lege fra Ahus har skrevet følgende kommentar” Oppstart med oksykodon er ofte etter opiatskift og da trengs ofte høyere konsentrasjoner”.

Alle bestillinger av oksykodonkassetter fra 2016 ble registrert. Bestillingene er presenter i figur 3.5.



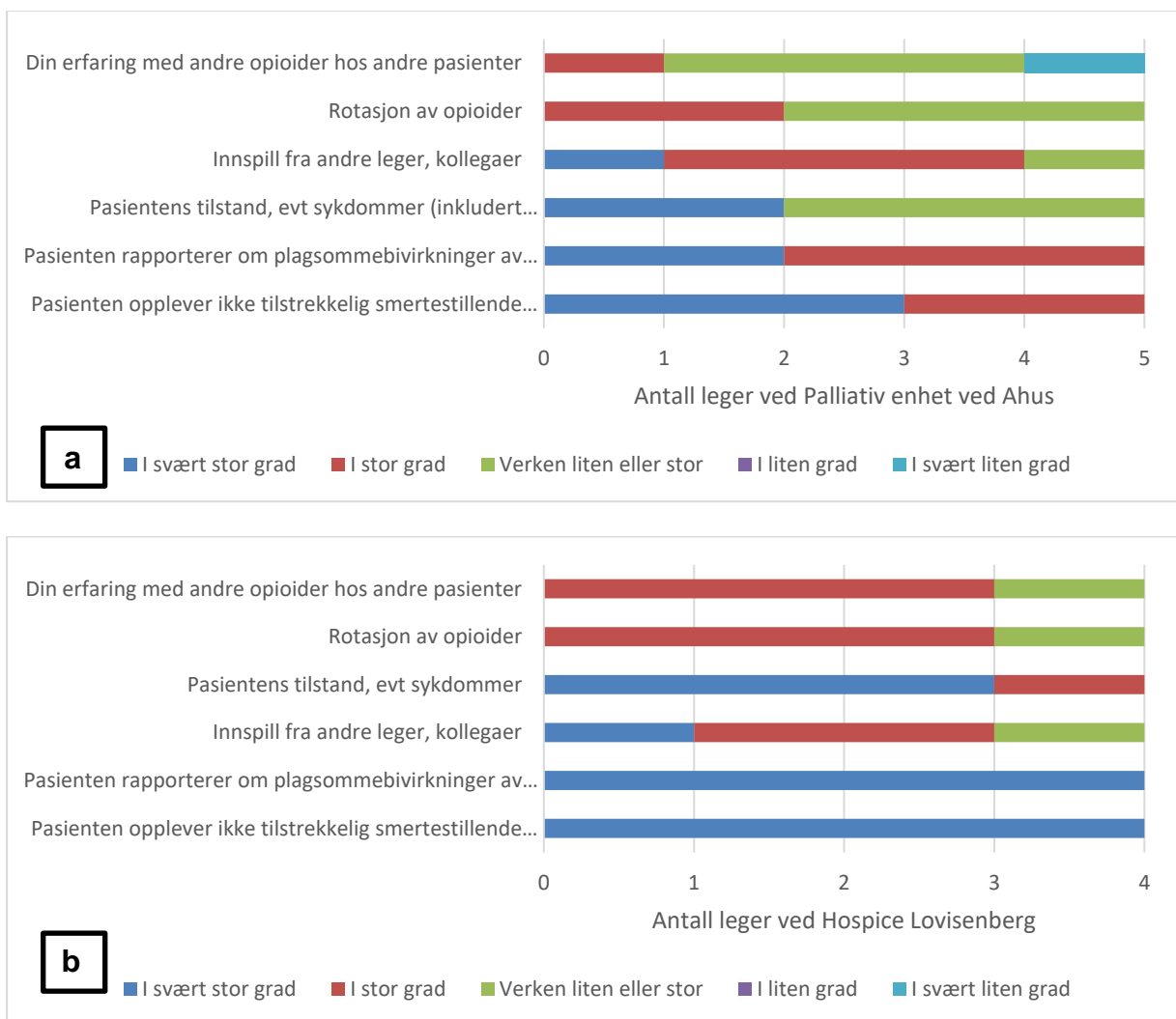
Figur 3.5. Fordelingen av oksykodon konsentrasjoner i forhold til antall bestilte oksykodonkassetter i 2016.- Palliativ enhet Ahus (n=43 bestillinger) og Hospice Lovisenberg (n=11 bestillinger)

Sykehusapoteket Lørenskog fikk 43 oksykodonbestillinger fra Palliativ enhet i 2016. Oksykodonkassetter 10 mg/ml ble oftest bestilt. Deretter ble konsentrasjonene 40, 20, og 5 mg/ml oftest bestilt i denne rekkefølgen. Sykehusapoteket Oslo, Ullevål fikk 11 bestillinger

på oksykodon smertekassetter fra Hospice Lovisenberg. Fire av disse var oksykdon 40 mg/ml og tre var på 10 mg/ml.

3.4.3 Viktigste aspekter ved valg av et annet opioid enn morfin

Deretter ble det undersøkt hva som påvirket legene til å forskrive et annet opioid enn morfin. Angitte aspekter ble prioritert fra ”I svært liten grad” til ”I svært stor grad”. Innsamlet resultater fra Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg er gitt i figur 3.6.a) og 3.6.b)



Figur 3.6. Valg av et annet opioid enn morfin ved a) Palliativ enhet ved Ahus og b) Hospice Lovisenberg

Bivirkninger ved bruk av morfin og utilstrekkelig smertestillende effekt påvirket legene til å forskrive et annet opioid enn morfin i stor/svært stor grad ved både Ahus og Hospice Lovisenberg. Innspill fra andre leger var svært viktig for både legene ved Ahus og Hospice Lovisenberg (syv leger tilsammen), og bare to leger var nøytrale om det spørsmålet.

Fem leger anga at rotasjon av opioider er svært viktig ved forskrivning av et annet opioid enn morfin. Mens samtidig syntes tre leger fra Ahus og én lege fra Hospice at rotasjon av opioider verken i liten eller i stor grad påvirker forskrivning av opioider.

Legene fra Ahus var uenige om pasientens tilstand, evt sykdommer som nyresvikt påvirker valg av opioid. To leger mente at dette påvirker valg av opioid i svært stor grad mens de tre andre legene mente at dette verken i liten eller i stor grad påvirker valg av opioid.

Ved Hospice Lovisenberg syntes tre leger at pasientens tilstand "i stor grad" påvirker valg av et annet opioid enn morfin, mens én lege syntes at dette hadde ingen betydning for forskrivning av et annet opioid enn morfin.

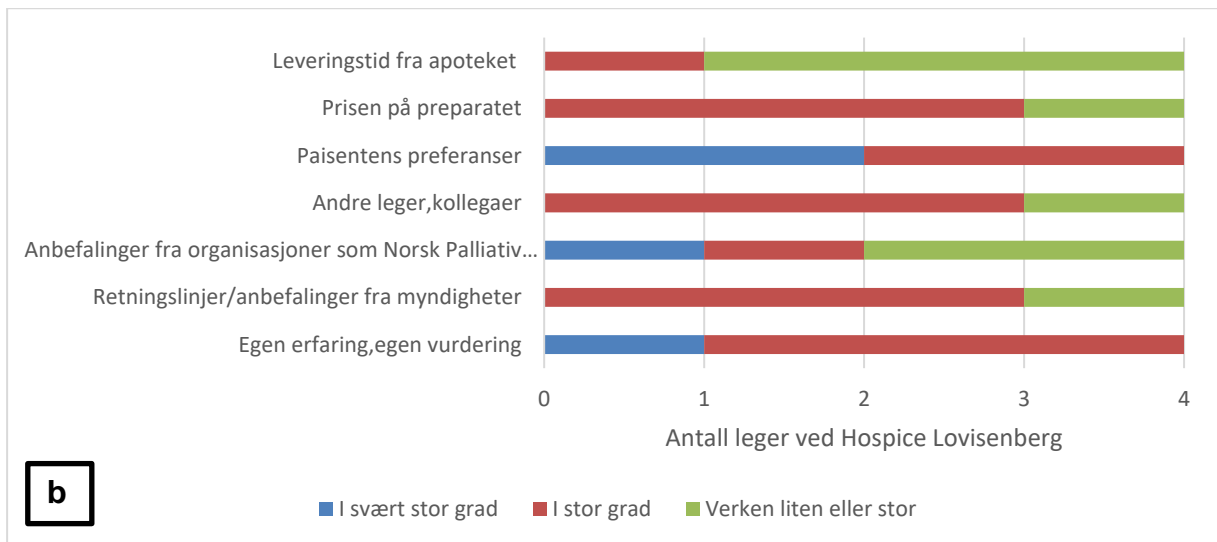
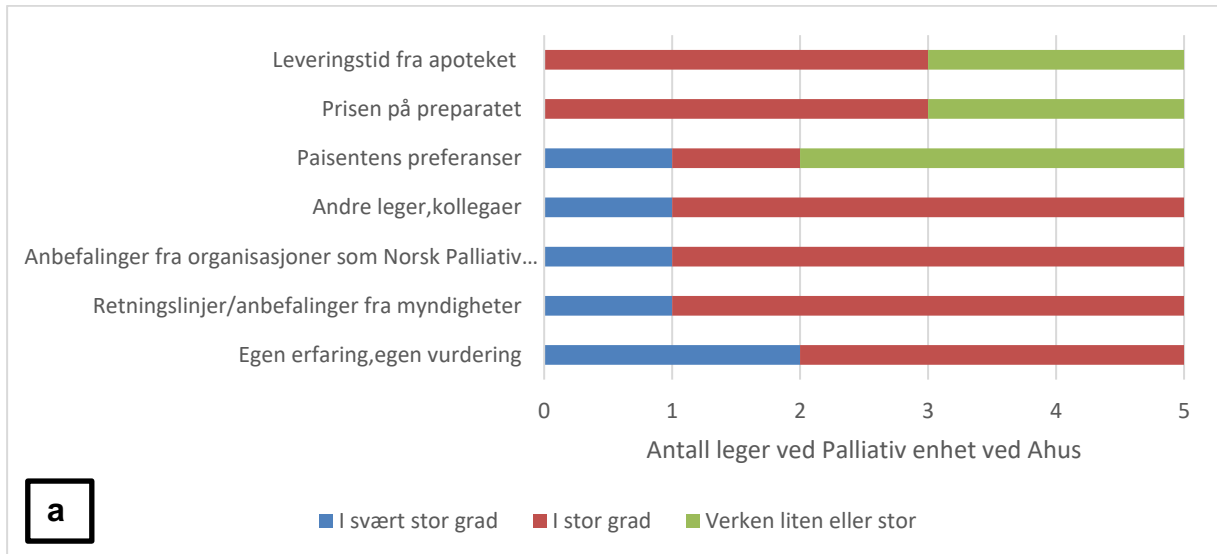
3.4.4 Forskrivning av opioider

Videre ble det undersøkt hvordan noen aspekter kunne påvirke forskrivning av opioider til parenteral behandling. Flere svaralternativer ble gitt, og legene ble spurt om å gradere dem i henhold til hvordan disse aspektene kunne påvirke valg av opioider. Resultatene er presentert i figurer 3.7.a) og 3.7.b) "Svaralternativene" i liten grad", og "i svært liten grad" er ikke oppgitt her siden ingen har valgt dem. Som det ses fra disse figurene var legene fra Ahus og Hospice Lovisenberg enige i noen av de angitte svaralternativene. Ifølge legene var både egen erfaring/vurdering, andre leger, kollegaer og retningslinjer/anbefalinger fra myndigheter svært viktige/viktige for valg av opioid til parenteral behandling.

Anbefalinger fra organisasjoner som Norsk Palliativ Forening var svært viktige for noen (alle fem leger fra Ahus og to leger fra Hospice). På andre side mente to leger fra Hospice Lovisenberg at dette svaralternativet ikke er relevant for dette spørsmålet.

Legene (tre fra Ahus og tre fra Hospice Lovisenberg) uttalte at prisen på preparatet hadde stor innflytelse på valget, mens tre leger (to fra Ahus og en fra Hospice Lovisenberg) var helt nøytrale.

Når det gjelder pasientens preferanser, hadde legene forskjellige synspunkter om dette. Alle leger fra Hospice Lovisenberg og to leger fra Ahus mente at dette har stor eller svært stor betydning for valg av opioid. Ved Ahus har tre leger besvart at dette aspektet verken har liten eller stor betydning for valget.



Figur 3.7. Viktigste aspekter for valg av opioid ved a) Palliativ enhet ved Ahus og b) Hospice Lovisenberg

3.4.5 Leveringstid fra apoteket

Legene hadde ulike meninger om påvirkning av leveringstid fra apoteket på valg av opioider. Tre leger fra Hospice Lovisenberg mente at leveringstid verken i liten eller i stor grad påvirker valget og kun en lege syntes at leveringstid påvirker valget av opioid i stor grad. I motsetning til det syntes tre leger fra Ahus at leveringstid fra apoteket påvirker valget av opioid i stor grad, mens to leger var nøytrale.

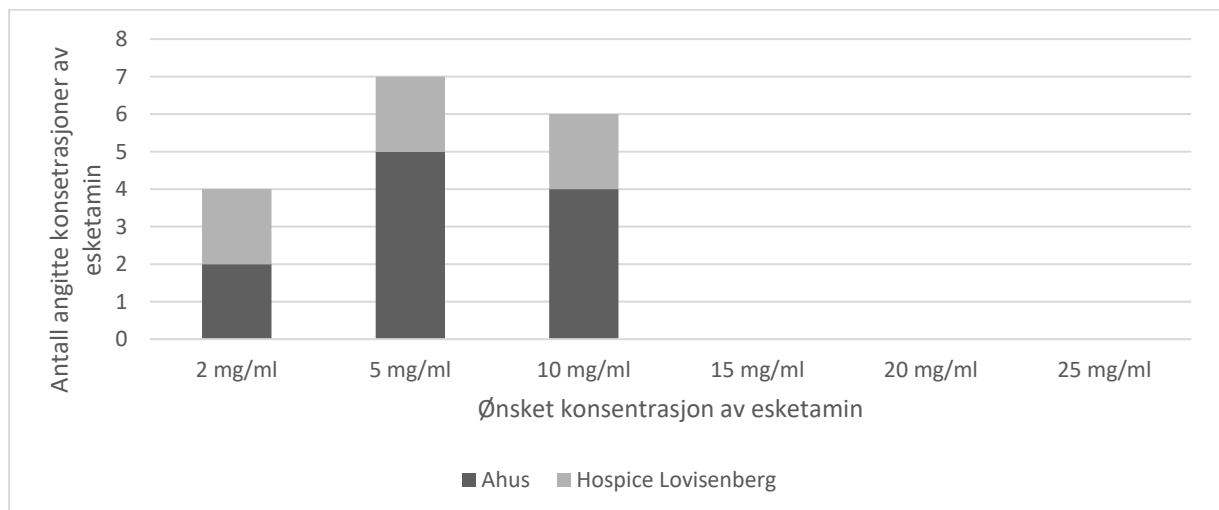
I tillegg til dette spørsmålet ble det stilt et annet spørsmål senere i spørreskjemaet, formulert på en annen måte. Legene ble spurt direkte: ”*Hvor ofte påvirkes ditt valg av behandling av forventet leveringstid fra apoteket?*”

Generelt har alle legene besvart at valg av behandling ikke blir påvirket av leveringstid fra apoteket, eller de var nøytrale.

3.5 Adjuvante legemidler

3.5.1 Esketamin

Legene ble spurt hvilke konsentrasjoner av esketamin som i størst grad ville dekke pasientens behov for esketamin i ferdigfylte kassetter til CADD-pumpe. Legene kunne velge inntil tre konsentrasjoner av seks som ble gitt, eller skrive ønsket konsentrasjon selv. Resultater er presentert i figur 3.8.



Figur 3.8. Ønskede konsentrasjoner av esketamin i CADD-kassetter. Hver lege kunne anngi inntil 3 konsentrasjoner av 6 oppgitte.

Syv av ni leger (fem leger fra Ahus og to leger fra Hospice Lovisenberg) oppga at 5 mg/ml kunne være aktuell for standardisering. Seks av ni leger (fire leger fra Ahus og to leger fra Hospice Lovisenberg) foreslo 10 mg/ml, og fire leger foreslo også 2 mg/ml esketamin for standardisering.

Én lege fra Hospice Lovisenberg svarte at h*n hadde liten erfaring med esketamin, og én lege fra Hospice Lovisenberg svarte ikke på dette spørsmålet.

I tillegg ble alle bestillinger på esketamin ble registrert. Palliativ enhet ved Ahus bestilte i 2016 noen få esketamin-kassetter i konsentrasjoner 1, 2, 20 og 25 mg/ml. Hospice

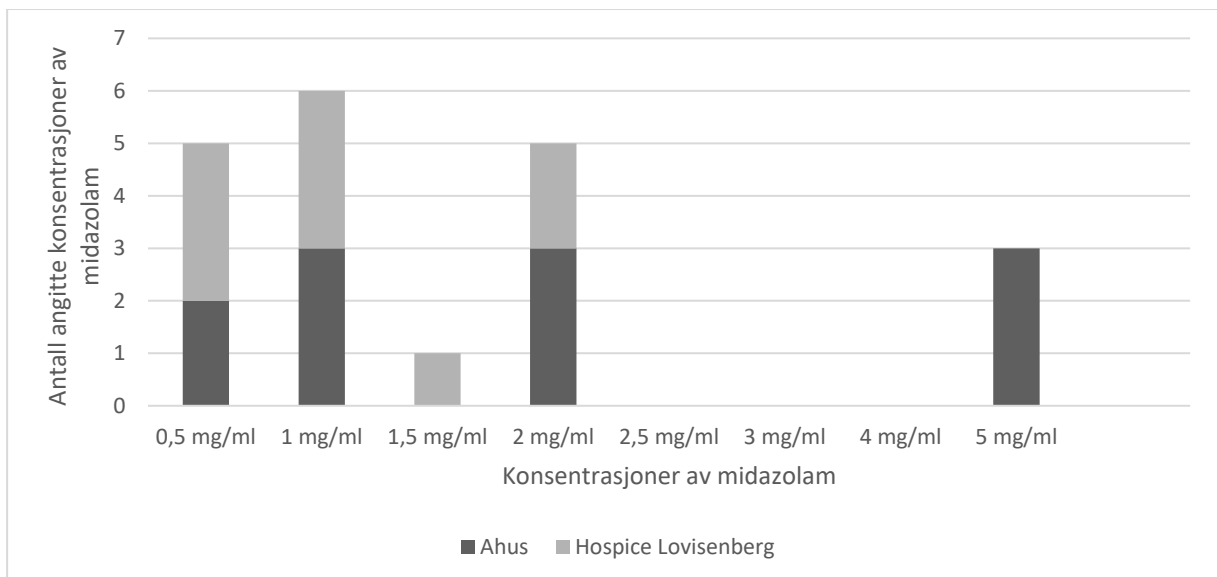
Lovisenberg bestilte kun én gang esketamin som rent virkestoff i smertekassett i 2016 og dette var i konsentrasjonen 1 mg/ml.

3.5.2 Midazolam

Ifølge spørreundersøkelsen anslo legene at under 50 % av palliative pasienter får midazolam administrert via CADD-smertepumpe.

Legene ble spurt hvilke konsentrasjoner av midazolam som i størst grad ville dekke pasientens behov for midazolam i ferdigfylte kassetter til CADD-pumpe. Legene kunne velge inntil tre konsentrasjoner av åtte svaralternativer eller skrive ønsket konsentrasjon selv.

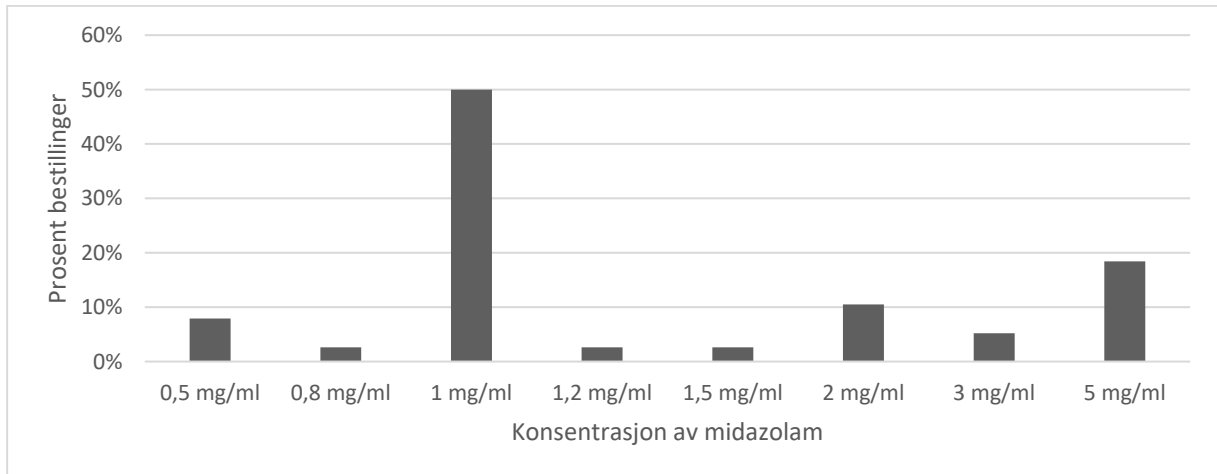
Resultater er presentert i figur 3.9.



Figur 3.9. Ønskede konsentrasjoner av midazolam i CADD-kassetter. Hver lege kunne anngi inntil 3 konsentrasjoner av åtte oppgitte.

Seks leger foreslo midazolam 1 mg/ml og fem leger foreslo 0,5 mg/ml og 2 mg/ml. Én lege fra Hospice Lovisenberg valgte ikke ønsket konsentrasjon, men skrev kommentar: ”Jeg har aldri bestilt kun midazolam alene. Jeg blander alltid midazolam i samme kassett med morfin eller oksykodon, da ofte 0,1 mg/ml”.

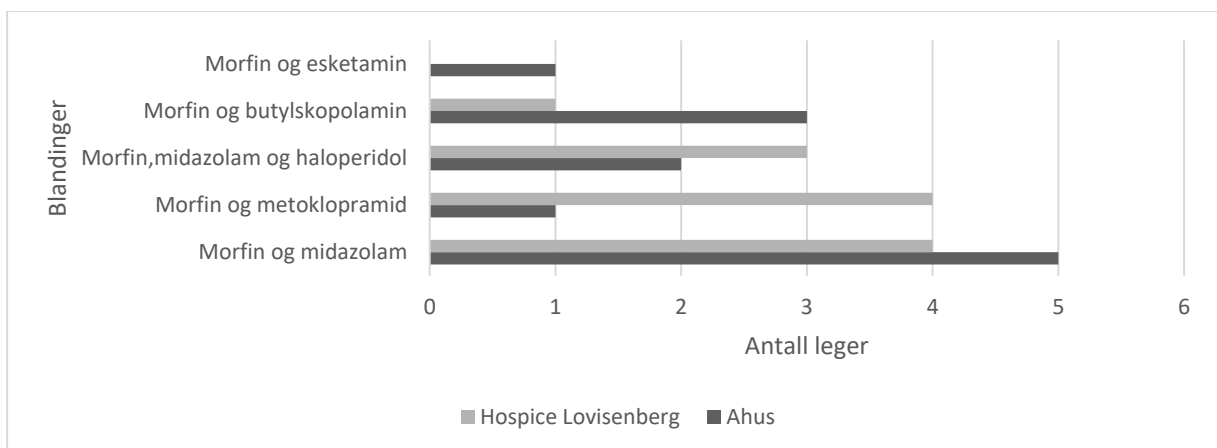
Alle 38 bestillinger av midazolamkassetter fra Palliativ enhet Ahus ble registrert (se figur 3.10). Konsentrasjon 1 mg/ml ble oftest bestilt. Hospice Lovisenberg hadde bestilt midazolam i CADD-kassett kun én gang og dette var 4 mg/ml. Ifølge registrerte bestillingene bestilte legene oftere midazolam blandet med morfin i en kassett enn ren midazolamkassett.



Figur 3.10. Fordelingen av midazolam konsentrasjoner i forhold til antall bestilte midazolam CADD-kassetter (n=39 bestillinger) ved Palliativ enhet ved Ahus i 2016.

3.6 Blandinger i palliasjon

Legene ble spurt om hvor ofte de ordinerte blandinger til palliative pasienter. Alle legene ved Ahus svarte at de sjelden/svært sjelden ordinerte legemiddelblandinger. Legene ved Hospice Lovisenber oppga av de ofte/svært ofte ordinerte blandinger til pasientene. Legene ble spurt om å skrive hvilke blandinger de oftest forskriver. I tillegg ble legene bedt om å fylle ut ønskede konsentrasjoner av virkestoffene de ønsket å blande.



Figur 3.11. Oftest forskrevne blandinger til palliative pasienter ved Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg

Alle legene ved begge lokasjoner oppga morfin med midazolam som en av tre blandinger de forskriver mest. Figur 3.11. viser videre at foretrukne blandinger varierer mellom de to lokasjonene. For eksempel besvarte alle de fire legene fra Hospice Lovisenberg at de ofte blandet morfin med metoklopramid, mot bare en lege fra Ahus.

På spørsmålet om ønskede konsentrasjoner av virkestoffer som legene ville blande sammen har vi fått noen få svar. Èn lege fra Ahus og tre leger fra Hospice Lovisenberg anga konkrete konsentrasjoner. Tabell 5 viser oppgitte konsentrasjoner. For blandingen morfin-midazolam oppga fire leger til sammen 10 blandingsforslag hvorav 6 konsentrasjonskombinasjoner var unike. Èn lege fra Hospice besvarte at konsentrasjonene varierer veldig fra pasient til pasient.

To leger fra Hospice Lovisenberg anga de tre samme ønskede konsentrasjonene av blandingen morfin-metoklopramid.

Tabell 5. Forslag til standardisering av blandinger ved Ahus og Hospice Lovisenberg

<i>Blandinger</i>	Lege 1		Lege 2			Lege 3			Lege 4	
	Ønsket konsentrasjon (mg/ml)									
<i>Morfin</i>	10	10	2	5	10	2	5	10	10	20
<i>Midazolam</i>	2	5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,5	0,5
<i>Morfin</i>			2	5	10	2	5	10	10	20
<i>Metoklopramid</i>			2	2	2	2	2	2	5	5
<i>Morfin</i>						2	5	10	10	20
<i>Midazolam</i>						0,1	0,2	0,2	0,5	0,5
<i>Haloperidol</i>						0,1	0,1	0,1	0,5	0,5
<i>Morfin</i>	10		2	5	10					
<i>Butylscopolamin</i>	5		4	4	4					

Videre ble det undersøkt om legene hadde spesielle ønsker om å blande virkestoffer som ikke var blandbare eller ikke hadde vært prøvd før. Derfor ble det stilt følgende spørsmål:

“Hvilke kombinasjoner ville du forskrevet hvis du kunne velge fritt, hvis alt var tilgjengelig og blandbart?”

Èn lege besvarte det spørsmålet. H*n ville gjerne blande morfin, haloperidol og butylscopolamin i en kassett.

Ved Ahus ble totalt 23 blandinger (ekskludert blandinger til spinalanalgesi) bestilt i løpet av 2016. Blanding av morfin og midazolam ble bestilt 14 ganger.

Konsentrasjonskombinasjonene av de virkestoffene var svært forskjellige.

Hospice Lovisenberg bestilte 21 forskjellige blandinger (ekskludert blandinger til spinalanalgesi) i løpet av 2016. Syv blandinger av morfin og midazolam ble bestilt i 2016 og alle bestillingene var på forskjellige konsentrasjoner.

Blandingene ved Ahus utgjør 5 % av alle bestillingene av CADD-kassetter i 2016. Den andelen er mye større ved Hospice Lovisenberg og utgjør 20 % av alle bestilte CADD-kassetter.

Legene ved Hospice Lovisenberg valgte oftere å blande flere virkestoffer i en kassett. Det ble registrert bestillinger på morfin, butylscopolamin og midazolam blandet sammen. Ingen slik blanding ble registrert ved Ahus.

3.7 Blandinger til spinalanalgesi i palliasjon

Det ble undersøkt om legene hadde noen forslag til standardisering av blandinger til bruk i spinalanalgesi.

I løpet av 2017 vil en blanding av morfin 0,25 mg/ml og bupivakain 0,5 mg/ml til spinalanalgesi med 6 måneders holdbarhet bli tilgjengelig. Legene ble spurt om å anslå i hvilken grad denne blandingen kunne dekke behovet for spinalanalgesi til palliative pasienter. Seks av ni leger besvarte spørsmålet. Tre leger fra Hospice Lovisenberg mente at en slik blanding i stor grad ville dekke behovet for spinalanalgesi. Omvendt besvarte legene fra Ahus at den blandingen ville i svært liten/liten grad dekke behovet for spinalanalgesi.

Legene ble spurt hvilke andre blandinger til spinalanalgesi og hvilke konsentrasjoner som kunne være aktuelle for standardisering.

To leger fra Ahus besvarte ikke dette spørsmålet, og én lege skrev at ordinasjon av spinalanalgesi alltid ble gjort i samarbeid med anestesilege.

To leger fra Ahus ga presise svar. De skrev at de alltid startet med standard blandinger, presentert i tabell 6.

Én lege fra Hospice Lovisenberg skrev at h*n hadde for lite erfaring for å svare på det og én lege anga et konkret forslag til standardisering (tabell 6). To leger besvarte ikke spørsmålet.

Tabell 6. Blandinger til spinal analgesi som er i bruk i palliasjon

	Ahus (lege 1 og lege 2)			Hospice Lovisenberg (lege 3)		
	Ønsket konsentrasjoner (mg/ml)					
<i>morfin</i>	0,5	2	2	0,5	0,25	
<i>bupivakain</i>	0,5	2	2	1	0,5	
<i>klonidin</i>	-	-	+	-	-	
<i>fentanyl</i>	0,5	2	2			2
<i>bupivakain</i>	0,5	2	2			1
<i>klonidin</i>	-	-	+			-

Registrerte bestillinger av blandinger til spinalanalgesi ved Palliativ enhet Ahus viste at morfin 0,5 mg/ml med bupivakain 0,5 mg/ml og fentanyl 2 mg/ml med bupivakain 2 mg/ml oftest ble bestilt.

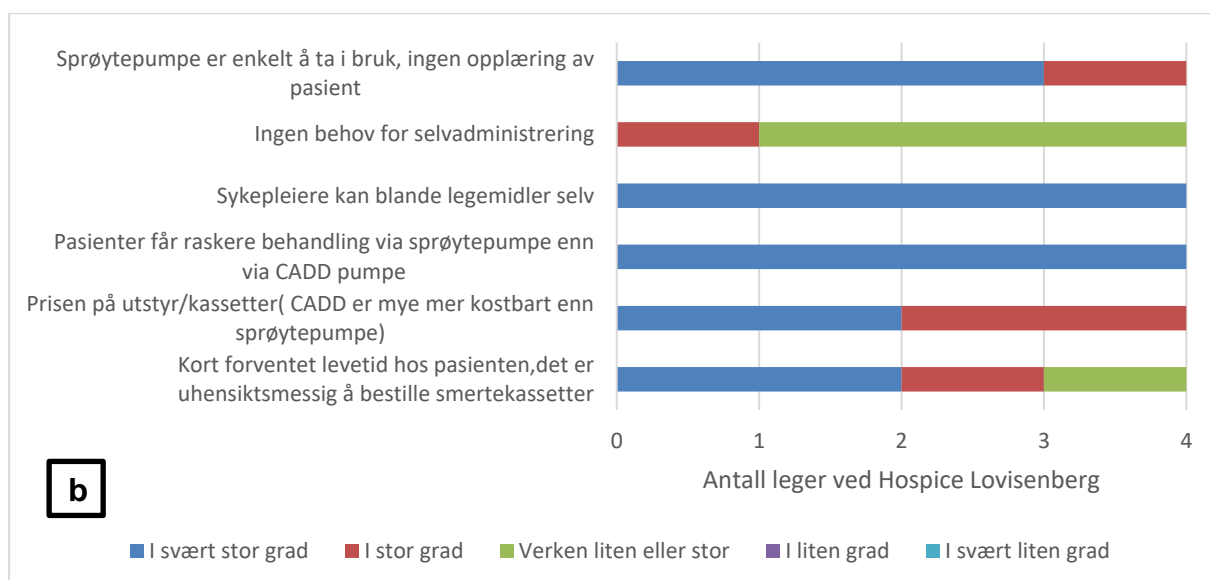
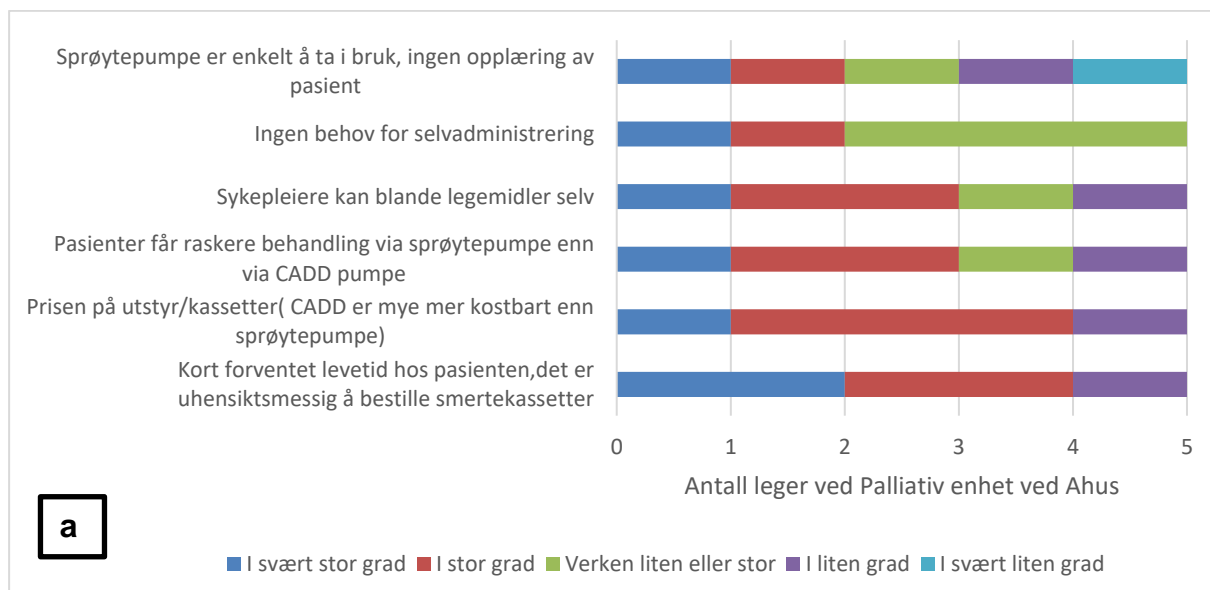
Hospice Lovisenberg bestilte morfin 0,25 mg/ml med bupivakain 1 mg/ml, og klonidin 1,5 mcg/ml, 12 ganger. Fentanyl 4 mcg med bupivakain 2 mg/ml og adrenalin 2 mcg/ml ble bestilt 2 ganger. Dette var alle blandinger til spinalanalgesi som Hospice Lovisenberg bestilte i 2016.

3.8 Om smertepumper

3.8.1 Fordeler med sprøytepumpe fremfor CADD-pumpe

I dette spørsmålet ble noen fordeler med sprøytepumpen fremfor CADD-pumpen angitt og legene ble bedt om å svare i hvilken grad disse fordelene er viktige for dem ved valg av smertepumpe. Svarene er presentert i figur 3.12.a) og 3.12.b)

Legene ved Ahus svarte forskjellige på disse spørsmålene. De var uenige om de fleste fordelene med sprøytepumpen. Stor variasjon i besvarelsene kan ses i spørsmålet om sprøytepumpen er enkelt å ta i bruk. Der ga alle 5 legene forskjellige svar.



Figur 3.12 Fordeler med sprøytepumpen fremfor CADD-pumpen a) Palliativ enhet ved Ahus og b) Hospice Lovisenberg

Fire leger fra Ahus mente at prisen på sprøytepumpen (CADD-pumpe og kassetter er mye dyrere enn sprøytepumpen) er viktig ved valg av sprøytepumpen. Fire leger mente at kort forventet levetid hos pasienten er viktig ved valg av sprøytepumpe, ved kort forventet levetid er det u hensiktsmessig å bestille CADD-kassetter. Legene var uenige om pasientene får raskere behandling med sprøytepumpen eller med CADD-pumpen.

Legene ved Hospice Lovisenberg syntes at pasienter får raskere behandling via sprøytepumpe enn via CADD-pumpe. I tillegg oppga legene at det er veldig enkelt å ta i bruk denne pumpen og det kreves ingen opplæring av pasienten. Ifølge legene er en stor fordel med denne pumpen at sykepleiere kan blande legemidler selv på posten og at sprøytepumpen er billigere enn

CADD-pumpe. Når det gjelder spørsmålet om behov for selvadministrering av bolusdoser, ga tre av legene fra Hospice Lovisenberg et nøytralt svar.

Videre ble det stilt følgende spørsmål: ”Hvis administrering av blanding har startet med Graseby® sprøytepumpe, når er det aktuelt å vurdere å bytte til administrering via CADD® pumpe?” Her ønsket vi å undersøke hvor lang tid pasienter får legemidler via sprøytepumpen før det byttes til CADD-pumpen. Fire leger fra Ahus og to leger fra Hospice mente at det var vanskelig å svare på det spørsmålet.

Andre leger skrev følgende kommentarer:

Ahus

“Når vi har funnet omtrent rett døgnbehov og det planlegges utskrivelse”.

Hospice Lovisenberg

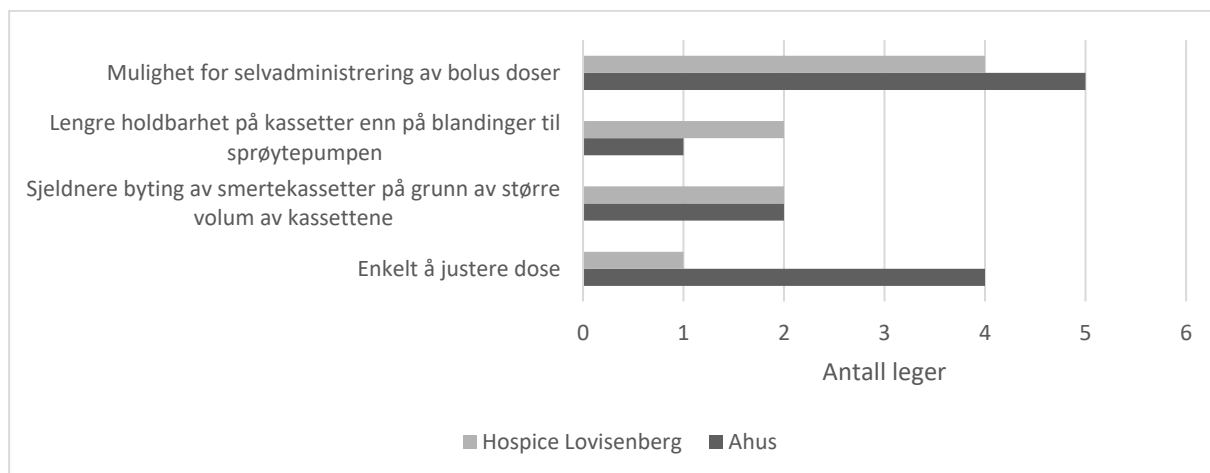
”Når behov for PCA hjemme eller ved utskrivelse til hjem/sykehjem.”

“Når behov for selvadministrering av bolus.”.

”Ved vesentlig høyere bolusbehov enn 1/10 av grunddose.”

3.8.2 Fordeler med CADD-pumpe fremfor sprøytepumpe

Legene ble spurt om å velge de viktigste fordelene ved bruk av CADD-pumpen. (se figur 3.13) Alle ni leger besvarte at mulighet for selvadministrering av bolusdoser er den viktigste fordelene. I tillegg til disse momentene skrev en lege at en stor fordel med CADD-pumpen er mulighet for administrering hjemme/i sykehjem/i sykehus. Fire leger fra Ahus mente at det er enkelt å justere dose med CADD-pumpen og at dette er en stor fordel. Noen leger skrev at fordelene med denne pumpen var lengre holdbarhet på smertekassetter enn på blandinger til sprøytepumpe og sjeldnere bytting av smertekassetter på grunne av større volum av kassetten enn sprøytepumpen.



Figur 3.13. Fordeler med CADD-pumpen fremfor sprøytepumpen-Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg

3.9 Kunnskap innen palliasjon

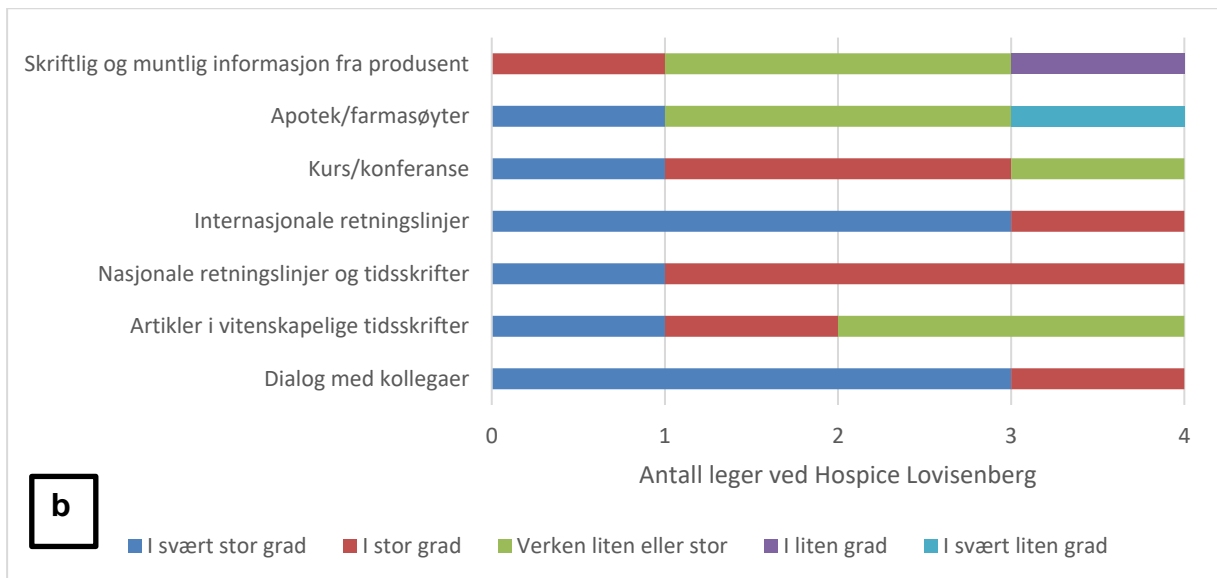
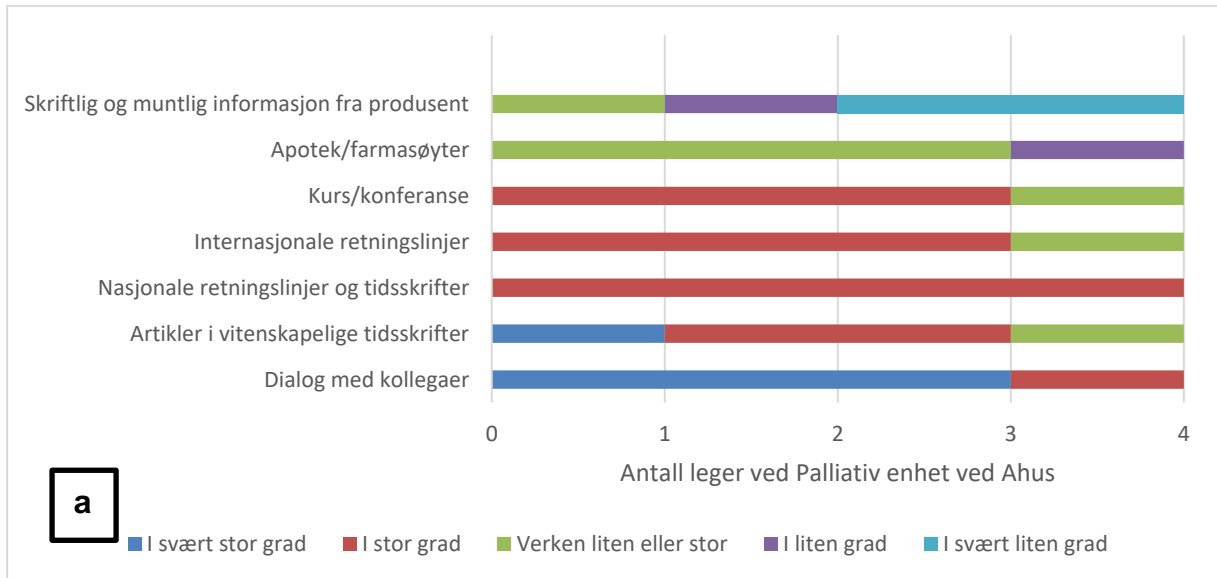
For forståelsen av hvordan leger velger et bestemt legemiddelregime er det viktig å vite hvordan leger holder seg oppdatert på nye behandlingsmetoder innen palliasjon. Derfor ble legene spurt om i hvilken grad de pleide å bruke en del kilder (figur 3.14 a og 3.14.b).

Én lege har ikke svart på det spørsmålet.

De andre åtte legene var enige i at nasjonale retningslinjer og tidsskrifter er basis for forskrivning av legemidler. Syv leger besvarte at det er viktig i stor grad, og en lege besvarte at det er viktig i svært stor grad. Syv leger besvarte at de brukte internasjonale retningslinjer i svært stor/stor grad.

Legene anga at de setter pris på meningen fra sine kollegaer og de deler sine erfaringer og informasjon. Alle åtte legene anga at de brukte slike informasjoner i svært stor/stor grad.

Legene var uenige om hvor mye apotek/farmasøyt benyttes som kilde for oppdatering av kunnskap innen palliasjon. Fire leger mente at de brukte apotek/farmasøyt verken i liten eller i stor grad for informasjon. Én lege besvarte at h*n brukte apoteket/farmasøyt i svært stor grad, mens to leger anga at de brukte apotek/farmasøyt i liten/svært liten grad.



Figur 3.14. Kilder for oppdatering av kunnskap innen palliasjon ved a) Palliativ enhet ved Ahus og b) Hospice Lovisenberg

4 Diskusjon

4.1 Prioritering av opioider

Ifølge alle legene som deltok i denne spørreundersøkelsen, er morfin førstevalg og det mest forskrevne opioidet til parenteralt bruk. Oksykodon er det opioidet som forskrives nest oftest både ved Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg. Denne studien viste at legene, ifølge både spørreskjema og reigistrerte bestillinger, følger retningslinjer og anbefalinger [7].

Legene ved Ahus oppga ketobemidon som nummer tre blant opioidene. De registrerte bestillingene av smertekassetter viste derimot at fentanyl var det tredje oftest bestilte opioidet til parenteral bruk. Grunnen til denne forskjellen kan være leveringsvanskene for råvaren som oppsto før 2016. Tilgjengelighet på ketobemidonkassetter har derfor vært lav over en lengre periode. Ketobemidon til injeksjon leveres av kun én produsent og selges nesten ikke utenfor Norge og Sverige. Fullstendig utfasing av ketobemidon i Danmark førte ikke til noen problemer [65]. I september i 2016 kom en anbefaling i Tidsskrift for den Norske Legeforening om at alle pasienter ved norske sykehus som får ketobemidon bør bytte til enten morfin eller oksykodon [34]. En mulig forklaring på at legene ved Ahus valgte ketobemidon som tredjevalg, kan være at denne undersøkelsen ble gjort i desember, og at det var for tidlig i forhold til den nye anbefalingen som kom i september for å vurdere et alternativt opioid for ketobemidon.

Det ser ut til at legene ved Hospice Lovisenberg har vært klar over begrenset tilgang på ketobemidon og har vurdert alternativer på et tidligere tidspunkt. Her var alle legene enige om at hydromorfon var tredje prioriterte opioid, og de registrerte bestillingene samsvarte med dette.

Palliativ enhet ved Ahus bestilte ikke hydromorfon-kassetter i 2016 og foreløpig er bruk av hydromorfon-kassetter såpass liten at standardisering av disse kassettenes ikke kan prioriteres, men på lenger sikt kan det bli behov for ferdigfylte hydromorfon-kassetter. Ifølge nasjonale retningslinjer [7] er hydromorfon, oksykodon og ketobemidon velprøvde alternativer til morfin ved s.c. bruk. Hydromorfon er mer potent og har bedre løselighet enn morfin, samt at man kan bruke mindre volum av infusjonsvæske [38], og dette gjør hydromorfon egnet til s.c.bruk. Hvis man ser på smertekassetter som er tilgjengelige i Sverige, kan man finne

hydromorfon 10 mg/ml og 20 mg/ml i CADD-kassett med 6 måneders holdbarhet , noe som kan brukes som et innspill til videre forskning [66].

Hvis bruk av opioider i Norge sammenlignes med bruk av opioider til parenteral bruk i Europa og USA, kan det sees både likheter og forskjeller i forskrivningspraksis.

Morfin er ifølge WHO's retningslinjer førstevalg [18], og som andrevalg ordineres oksykodon, hydromorfon, diamorfin, fentanyl og metadon. I resten av Europa og USA brukes hydromorfon og diamorfin mye mer enn i Norge [67, 68]. Ifølge engelske anbefalinger er morfin, oksykodon og diamorfin likeverdige til s.c. bruk, og det finnes ikke noen forskning som kan bevise det motsatte [69]. Opioid til s.c. bruk bør velges i henhold til kostnad/effektivitetsanalyse, og da er morfin billigst. I tillegg til i England brukes diamorfin i USA, Canada og Irland til palliative pasienter i de siste timene av livet [68, 70]. Diamorfin er ikke registrert i Norge og brukes derfor ikke her. EAPCs retningslinjer anbefaler bruk av enten hydromorfon eller diamorfin ved parenteral administrering som alternativer til morfin fordi disse har bedre løselighet enn morfin [48].

Forskjellige aspekter ved valg av opioid

Selv om legene i stor grad følger nasjonale retningslinjer, er det av interesse å undersøke om andre aspekter påvirker forskrivningspraksis. Felles for legene ved Ahus og Hospice Lovisenberg er at de får informasjon via internasjonale retningslinjer, Norsk Palliativ Forening og andre organisasjoner. Legene baserer også mye av sin praksis på egne og kollegers erfaringer og vurderinger.

Å vite hvordan leger holder seg oppdatert kan være nyttig for farmasøyter og annet helsepersonell som samarbeider med legene. Farmasøytene kan selv hente inn slik informasjon for å forberede seg på kommende bestillinger. De kan da undersøke om det finnes tilgjengelige preparater av de virkestoffene som anbefales, samt om disse preparatene er egnet for bruk i smertekassetter.

Det virker litt overraskende at legene får så lite informasjon fra apotek/farmasøyter, og at de mener at apotek ikke er en viktig informasjonskilde for helsepersonell. Utveksling av informasjonene mellom leger og farmasøyter kunne fungert bedre enn i dag fordi farmasøyter har større kompetanse om blandbarhet av legemidler, og for eksempel om produkter som inneholder hjelpestoffer som gjør dem egnet/uegnet for spinal administrering. Samtidig, med

økt kunnskap om hva som påvirker legenes forskrivningspraksis vil farmasøytene trolig være bedre forberedt på å håndtere legenes bestillinger.

Pasientens preferanser

Pasientenes preferanser ser ut til å ha ulik betydning for forskrivningspraksis for legene ved Ahus og Hospice Lovisenberg, noe som kan skyldes ulikt pasientgrunnlag og behandlingsprinsipper ved disse enhetene.

Hospice Lovisenberg har færre pasienter, og legene er veldig opptatt av å tilrettelegge behandlingen til pasientene. Pasientens preferanser når det kommer til valg av opioid blir derfor viktig. Dette kan illustreses med følgende kommentar fra en lege ved Hospice Lovisenberg. H*n sa at når de ordinerer PCA med flere virkestoffer blander de alt i en kassett. På den måten slipper pasienten å tenke på hvilken knapp man bør trykke på for å frigjøre en bolusdose.

I motsetning til dette mente tre leger fra Ahus at pasientens preferanser ikke har betydning for valg av opioid. Grunnen kan tenkes å være at Ahus har flere pasienter og at legene samtidig oppgir å basere praksis mer på sin egen erfaring og vurdering.

Kostnad på legemiddel og behandling

Økonomisk analyse bør gjennomføres for alle helsetjenester slik at alle pasienter får mest effektiv behandling til en rimelig pris.

Preparaterpriser kan i stor grad påvirke forskrivningen av legemidler og valg av utstyret som skal benyttes. Derfor ønsket vi å undersøke om prisen på preparatet kunne påvirke valg av opioid. To tredjedeler av legene opplever at preparatprisen har betydning for forskrivningen. De registrerte bestillingene viser at morfin utgjorde en andel på 80% av alle bestilte opioid-kassetter i 2016, noe som er i samsvar med en enkel kost/nytte vurdering. De fleste pasientene har nytte av morfin, samt at morfin er billigst. Når det gjelder valg blant de alternative likeverdige opioidene kan prisen muligens påvirke valget. For eksempel er prisen på hydromorfon fire ganger høyere enn prisen på oksykodon. Dette kan antakelig være en årsak til mindre bruk av hydromorfon. På den annen side mente tre leger at preparatpriser verken/eller påvirker forskrivning av alternative opioider. De mente kanskje at faglig vurdering styrer valget av legemiddelregime i størst grad, eller at så lenge de følger

retningslinjer nøye, trenger de ikke å bry seg om kostnader fordi vurderingen av kostnader var allerede utført av et annet faglig team.

Bivirkninger og opioidrotasjon

Fem leger sa at opioidrotasjon hadde innflytelse på forskrivning av opioider, mens fire leger (tre fra Ahus og én fra Hospice Lovisenbeg) var nøytrale. Hensikten med opioidrotasjon er å bedre symptomlindring hos pasienter som allerede står på kronisk opioid-behandling, men som enten har utilstrekkelig smertelindring eller uakseptable bivirkninger [5]. Det betyr at opioidrotasjon er bytte av opioid i praksis. Svarene kan tyde på at det spørsmålet var litt upresist eller unødvendig stilt.

Plagsomme bivirkninger som oppstår ved morfinbehandling, utilstrekkelig smertestillende effekt av morfin og eventuelt tilstander hos pasienter som f.eks. nyresvikt er hyppigste årsaker for forskrivning av andre opioider enn morfin ifølge legene. Disse svarene stemmer med funnene fra en tidligere studie som viste at årsaker til bytte fra morfin til alternativt opioid er bivirkninger i over 80% av tilfellene, og ubehandlet smerte i 16% av tilfellene [71]. Den samme studien viste at rundt 20% av pasientene som måtte bytte til et alternativt opioid hadde nyresvikt, samt konkluderte med at plagsomme bivirkninger av morfin kan lindres ved å bytte til et alternativt opioid hos 70% av pasientene [71]. En annen studie viste at ved utvikling av plagsomme bivirkninger ved bruk av morfin skifter leger til et annet opioid i 71 % og til annen administrasjonsvei i 29% av tilfellene [49].

Det var derfor overraskende at tre leger fra Ahus mente at spesielle tilstander og sykdommer hos pasientene verken/eller påvirker forskrivning av et annet opioid enn morfin. Ifølge norske retningslinjer [7] og EAPC-anbefalinger [48] er fentanyl og buprenorfin førstevalg ved nyresvikt. Alternativt kan morfin i reduserte doser gis i korttidsbehandling (hos døende pasienter). Ketobemidon har ut fra erfaring og tradisjon vært benyttet som førstevalg i Norge ved nyresvikt, men det foreligger ingen god evidens for at ketobemidon er det beste valget ved nyresvikt [7]. Det er også begrenset dokumentasjon for at hydromorfon og oksykodon er et bedre valg enn morfin. Metadon har ingen aktive metabolitter og kan brukes uendret ved nyresvikt [7]. Det er klart fra EAPC-anbefalinger at fentanyl og buprenofrin er bedre alternativer enn morfin til pasienter med nyresvikt. Men, i samsvar med disse anbefalingene, mente kanskje de tre legene ved Ahus at morfin i reduserte doser kan gis til pasienter med kort levetid. En annen forklaring kan være at legene føler seg tryggere med morfin som de

kjenner så godt enn med de andre opioidene. På den annen side var fentanyl det tredje oftest bestilte opioidet ved Ahus i 2016. En av grunnene til det kan være at fentanyl er blitt ordinert til palliative pasienter med nyresvikt, samt behov for opioidrotasjon.

Tilgjengelighet av legemidler og leveringstid fra apoteket

Tilgjengeligheten av ferdigfylte CADD-kassetter har stor betydning for legene ved Palliativ enhet ved Ahus, og de oppgir å ha stor nytte av kassetten. Palliativ enhet ved Ahus har slike morfinkassetter på lager ved avdelingen, slik at pasienten ofte kan få sin smertestillende behandling umiddelbart. Ved bestilling av andre konsentrasjoner eller andre legemidler i kassetten blir ventetiden lenger. Da sendes en bestilling til Sykehusapoteket Lørenskog hvor kassetten tilvirkes, og det kan ta flere timer før kassetten kommer til pasienten. Legene ved Ahus virker å være vant til å bruke CADD-kassetter fremfor sprøytepumpe. De blir derfor opptatt av leveringstid fra apoteket og tilgjengelighet av ferdigfylte kassetter.

Legene ved Hospice Lovisenberg er derimot ikke så opptatt av tilgjengeligheten av ferdigfylte CADD-kassetter. Det kan virke som om man ved Hospice Lovisenberg har en annen kultur med tanke på bruk av CADD-kassetter enn ved Ahus. Hospice Lovisenberg har for eksempel ikke ferdigfylte smertekassetter tilgjengelige ved avdelingen. Ved behov for CADD-kassetter sender Hospice Lovisenberg ny bestilling til Sykehusapoteket Oslo, Ullevål. Deretter skaffer sykehusapoteket kassetten (enten har sykehusapoteket ferdigfylt kassetten eller de tilvirker en ny kassetten) og så sendes den med budbil eller taxi til Hospice Lovisenberg. Dette er en prosess som tar tid. En av legene fra Hospice Lovisenberg bekreftet under et møte at de foretrakk sprøytepumpe fremfor CADD-pumpe. Den lange ventetiden på levering av CADD-kassetter kan bidra til å forklare hvorfor legene ved Hospice Lovisenberg foretrekker sprøytepumpe. I tillegg gir sprøytepumpe mulighet for at sykepleierne ved avdelingen raskt kan lage blanding av virkestoffer.

4.2 Standardisering av konsentrasjoner

4.2.1 Rene opioider

Legene oppga at de manglet morfin i høyere konsentrasjoner, først og fremst 20 mg/ml og deretter 40 mg/ml. Registrerte bestillinger viste at morfin 20 mg/ml bestilles like mye som

ferdigfylte morfinkassetter 5 mg/ml. Når det gjelder Ahus, bør man sørge for å ha godkjente hovedforskrifter for smertekassetter i konsentrasjoner 20 mg/ml og 40 mg/ml, eventuelt prøve å komme til enighet med legene at morfin bare leveres i styrkene 1, 2, 5, 10, 20 og 40 mg/ml.

Når man ser på bestillingene fra Hospice Lovisenberg, kan man se at det ble laget mange ulike konsentrasjoner, men også her er 20 og 40 mg/ml hyppigst bestilt hvis man ser bort fra de ferdigfylte kassetene. I tillegg ble morfin 30 mg/ml like ofte bestilt som ferdigfylte morfinkassetter 5 mg/ml. Legene bør i samarbeid med farmasøytene bestemme hvilke morfinkonsentrasjoner som skal leveres, og når man heller skal endre innstilling på pumpen istedenfor å bestille en ny morfinkonsentrasjon. Det anbefales å uteirbede hovedforskrifter for 20 og 40 mg/ml og evtuellet 30 mg/ml.

Ferdigfylte oksykodonkassetter 1 mg/ml og 5 mg/ml er tilgjengelige fra begynnelsen av 2017. Disse konsentrasjonene ble valgt som direkte erstatning for samme konsentrasjoner av ketobemidonkassetter som var tilgjengelige før leveringsproblemen oppstod. Ifølge legene vil disse kassetene bare delvis dekke behovet for oksykodon til palliative pasienter. En forklaring kan være at oksykodon brukes ved opioidskifte. Vanligvis har pasientene brukt høyere doser av morfin før de byttet til oksykodon. Ifølge tabell 1 (konvertering av opioider) vil man bytte fra morfin til samme konsentrasjon oksykodon. Derfor har pasientene behov for høyere doser av oksykodon. I tillegg til konsentrasjonen på 5 mg/ml foreslo legene standardisering av oksykodonkassetter på 10 mg/ml og 20 mg/ml. Når man ser på bestillingene på oksykodon er 10 mg/ml den oftest bestilte konsentrasjonen ved både Ahus og Hospice Lovisenberg. Funnene viser at man bør ha godkjente hovedforskrifter for konsentrasjonene 10 mg/ml og 20 mg/ml slik at leveransen av oksykodonkassetter går raskere. I det lange løp kan man gi forslag til sentralisert produksjon av ferdigfylte oksykodonkassetter 10 mg/ml hvis den konsentrasjonen også brukes ved andre sykehus. Funnene i denne undersøkelsen tyder på at konsentrasjonen 1 mg/ml er for lav til bruk i palliasjon. Denne konsentrasjonen kan være mer egnet til postoperativ behandling til andre pasientgrupper.

4.2.2 Adjuvante legemidler i palliasjon

Esketamin (Ketanest®) er et nytt produkt som har erstattet Ketalar®. I preparatomtalen er holdbarhet angitt til 48 timer [44], noe som er lite gunstig med tanke på bruk i

smertekassetter. Det var derfor ønskelig å ha forslag til aktuelle konsentrasjoner som man kan gjennomføre holdbarhetsstudier for. Ifølge de angitte svarene fra legene er esketamin i konsentrasjoner 5 mg/ml, 10 mg/ml og eventuelt 2 mg/ml nyttig for standardisering. I løpet av det siste året fikk Sykehusapoteket Lørenskog noen få bestillinger av diverse esketaminkonsentrasjoner. En av årsakene til dette kan være at man oppnår tilstrekkelig smertestillende effekt med de vanlige opioidene hos de aller fleste pasientene. Noen leger svarte at de hadde for lite erfaring for å svare på det spørsmålet, så det kan tyde at dette er en spesialistoppgave.

En av konsentrasjonene av esketamin som ble bestilt i løpet av 2016 var 1 mg/ml. Denne konsentrasjonen var ikke blant de angitte svaralternativene. Muligens kunne det ført til et annet svar om legene hadde hatt dette valget. En større undersøkelse når dette legemidlet har vært i bruk en stund ville kunne bekrefte eller avkrefte dette.

4.2.3 Blandinger i palliasjon

Om man foretrekker å blande to eller flere virkestoffer i en sprøyte eller i en kassett, varierer fra lege til lege og også mellom de to lokasjonene.

Noen foretrekker denne typen administrering, som for eksempel legene ved Hospice Lovisenberg som oppgir å ofte/svært ofte blande virkestoffer. At Hospice Lovisenberg oftere bestiller blandinger enn Palliativ enhet ved Ahus har de registrerte bestillingene bekreftet. Andel blandinger i forhold til alle bestilte kassetter ved Hospice Lovisenberg er 20 %, som er mye høyere enn ved Ahus, hvor andelen er 5 % av alle bestilte kassetter. Hyppig forskrivning av blandinger ved Hospice Lovisenberg kan forklares med legenes ønske om å gjøre hele behandlingen enklest mulig for pasienten.

Legene fra Palliativ enhet ved Ahus svarte at de sjelden/svært sjelden bestilte blandinger. En forklaring på at de sjelden bestiller blandinger kan være at når man ønsker å endre dosering for et legemiddel, endres doseringen for alle legemidlene i blandingen. Dette er ikke alltid ønskelig. For å unngå å endre dosen av begge virkestoffene i en blanding, må man bestille en ny blanding der bare dosen av det ønskede virkestoffet er endret.

Vanskeligheter med å justere doser i blandinger kan være en årsak til at det er uenighet om hvilke konsentrasjoner av blandinger kan være nyttige for standardisering. Selv for

morfin/midazolam som er den hyppigst bestilte blandingen ved begge avdelingene, kunne ikke denne studien finne konkrete ønskende konsentrasjoner.

Andre blandinger bestilles i mindre eller i større grad. Alle de fire legene fra Hospice Lovisenberg svarte at de ofte blandet morfin med metoklopramid. Det var noen få bestillinger av denne blandingen i CADD-kassett i 2016. Dette kan forklares med at metoklopramid bare finnes i svake konsentrasjoner (5 mg/ml, 2 ml) slik at man må knekke svært mange ampuler til en kassett for å få ønsket konsentrasjon. Det er ganske krevende og slitsom jobb og den informasjonen kan ha nådd legene, slik at de unngår å bestille den blandingen og helst administrerer den via sprøytepumpe.

Dosering av opioider blandet med lokalanestetikum til spinalanalgesi varierer fra pasient til pasient. Når legene ble spurt om å gi forslag til standardisering av en viss blanding, har fleste av dem svart at de ikke hadde nok erfaring med spinalanalgesi, eller at dette alltid ble gjort i samarbeid med anestesileger. En arbeidsgruppe av anestesileger har kommet med forslag til standardisering av blanding av morfin 0,25 mg/ml og buvipacain 0,5 mg/ml til intratekal bruk [72], som legene i denne undersøkelsen ble bedt å vurdere i hvilken grad den var dekkende for palliative pasienter. Legene fra Ahus og Hospice Lovisenberg var uenige om dette. Legene fra Ahus har sagt at de allerede hadde noen blandinger som de alltid startet med (se tabell 6), mens legene ved Hospice Lovisenberg mente at den foreslåtte blandingen var dekkende i stor grad. Imidlertid kunne ikke bestillingene av slike blandinger fra Hospice Lovisenberg bekrefte dette. Standardisering av konsentrasjonene som brukes ved Ahus kan vurderes fordi besvarelsene fra spørreskjema samsvarer med bestillingene til Sykehusapoteket Lørenskog.

Alle svarene fra denne studien tyder på at det er vanskelig å få enighet om standardkonsentrasjoner for blandinger. Selv om farmasøytene mener at standardiserte produkter kunne forkorte ventetiden på kassetten betydelig, kan dette ikke oppnås så lenge legene er uenige om ønskede konsentrasjoner.

4.3 Styrker og svakheter med studien

En fordel med denne kvantitative tverrsnittsundersøkelsen i form av spørreskjema er at respondentene kunne besvare spørreskjemaene skriftlig når dette måtte passe ham/henne. Respondentene kunne bruke så lang tid som de trengte. Her er forutsetningen at forståelse av spørsmålene av både forskeren og respondenten er på samme nivået [62].

Noen av ulempene med en skriftlig spørreundersøkelse er at spørsmålene må utarbeides på forhånd, og at den ikke gir mulighet for oppklarende tilleggsspørsmål som kunne stilles underveis [62].

Men tilstedeværelsen av en annen person (som i et intervju) kan også påvirke deltakerne slik at de svarer det som de tror er riktig. En skriftlig anonym spørreundersøkelse gir bedre mulighet for ærlige og ”sanne” svar [62].

Ut i fra tilbakemeldinger fra respondentene og besvarelsene deres, ser det ut at det var lite problemer med å forstå og fylle ut spørreskjemaene. Noen få besvarelser på spørsmålene om ønskede blandinger kan tyde på at det var noen få misforståelser når det kom til spørsmålet om ønskede konsentrasjoner av blandinger, som legene skulle fylle ut selv. Muligens var tabellene uklare eller for ambisiøse.

Svarposent 81,82 % i spørreundersøkelsen tyder på at legene hadde stor vilje til å delta i studien. De hadde mulighet for å svare på alle spørsmål og skrive sine meninger anonymt.

Selv om populasjonen i studien var svært liten, noe som er en svakhet, hadde vi to sentre hvor få leger bestemmer hele behandlingen. Det betyr at resultatene, til tross for få svar, er representative for studielokasjonene. Funnene fra denne undersøkelsen kan derimot ikke ekstrapoleres til hele landet fordi det er stor variasjon mellom legenes forskrivningspraksis som baseres en del på lokale tradisjoner for smertebehandling.

En styrke til med dette prosjektet er at det ut fra vår kunnskap er den første studie av denne typen i Norge. I denne studien er legenes ønske holdt sammen med hva som faktisk ble bestilt. Det er viktig at legene har uttalt seg om hvilke produkter de ønsker og vurderer som nyttige, og samtidig er det viktig at svarene fra legene sammenholdes med hva de faktisk bestiller. Det kan være lett å krysse av på et spørreskjema for blandinger og konsentrasjoner som man tenker kan være greit å ha tilgjengelig, men det betyr ikke nødvendigvis at de

faktisk blir bestilt. Ved hjelp av disse svarene kan det gjøres en standardisering av produkter som legene faktisk kommer til å forskrive i stedet for å legge arbeid i produkter som legene ikke ordinerer.

4.4 Veien videre - forslag til fremtidige tiltak og forskning

For å kunne tilvirke smertekassetter til lagerhold er det for flere opioider behov for utvidete holdbarhetsstudier. For rene opioider har man gjennom denne studien foreslått et utvalg av opioider og konsentrasjoner hvor Ahus og Hospice Lovisenberg er enige om at det er et behov. For å vurdere om de foreslåtte konsentrasjonene er relevante for andre palliative enheter i Norge kan man for eksempel undersøke med andre sykehusapotek som tilvirker legemidler hvor mange av disse kassetene de lager årlig. Sammenfaller behovene for opioider og konsentrasjoner, og bestilte kvanta er tilstrekkelige, kan den innsamlede informasjonen danne grunnlag for et forslag til opioider og konsentrasjoner som kan undersøkes videre med tanke på sentralisert produksjon av smertekassetter.

Denne studien har avdekket en del forskjeller og likheter mellom det som legene ønsker å forskrive og det som de virkelig forskriver. Et eksempel på det kan være valg av det tredje prioriterte opioidet ved Ahus, der legene oppga ketobemidon som tredje prioriterte opioidet, mens det er fentanyl de bestiller. Dette er noe som kan brukes som grunnlag i fremtidig forskning med tanke på standardisering av fentanyl.

Denne studien viste at det er kulturelle ulikheter i forskrivningspraksis mellom Palliativ enhet ved Ahus og Hospice Lovisenberg. Med tanke på det, kan man foreslå å gjennomføre en slik undersøkelse ved andre palliative sentre i Norge og samtidig finne ut hva som faktisk bestilles ved disse sentrene for å få lokal enighet om hva som skal brukes.

Det var ingen enighet om hvilke blandinger som bør brukes. Her kan farmasøyten lage forslag til utarbeiding av en framstillingsforskrift med mulighet til å sette inn varierende konsentrasjoner av virkestoffer som legene ønsker å blande, og som inneholder informasjon om hvilke konsentrasjonsgrenser for de to stoffene i blanding man har funnet dokumentasjon for. Med hjelp av en slik forskrift kunne arbeidet ved mottak av ny bestilling reduseres, selv

om deler av forskriften måtte utarbeides hver gang. Dette vil kunne forkorte ventetiden for pasientene betydelig.

Med tanke på lokal uenighet om blandinger, kan det se ut til å være enda vanskeligere å få nasjonal enighet om hvilke blandinger som skal brukes. Det er fortsatt ønskelig med standardiserte smertekassetter, men dette krever mer forskning og tettere samarbeid mellom fagmiljøene i Norge.

Denne studien har ikke funnet konkrete konsentrasjoner av esketamin som kunne være egnet for standardisering. Et intervju med legene kunne antakelig gi mer konkrete og presise svar om esketamin er et produkt legene ønsker standardisering på før man eventuelt går videre med forskning.

En spørreundersøkelse gir ikke svar på alle spørsmål. Når det gjelder bruk av CADD-pumpen og leveringsprosessen ved Hospice Lovisenberg kunne man gjennomføre et dybdeintervju med legene. Det kunne være nyttig å undersøke nærmere hvordan bruken av CADD-pumpen ville ha vært, hvis de hadde hatt ferdigfylte smertekassetter tilgjengelige ved avdelingen og kunne starte med behandlingen umiddelbart.

5 Konklusjon

Denne studien har besvart noen spørsmål som er avgjørende for tilvirkning og levering av smertekassetter til palliative pasienter. Resultatene viste at palliative pasienter mangler morfinkassetter i høyere konsentrasjoner, først og fremst morfinkassetter 20 mg/ml og eventuelt 40 mg/ml. Sykehusapoteket Lørenskog og Sykehusapoteket Oslo, Ullevål anbefales og utarbeide hovedforskrifter for disse konsentrasjonene hvis dette mangler. På lengre sikt kan sentralisert produksjon av ferdigfylte morfinkassetter med lenger holdbarhet vurderes.

Videre viser studien at for oksykodon er det behov for kassetter med høyere konsentrasjoner i tillegg til oksykodonkassetten på 5 mg/ml som allerede finnes. Den oftest bestilte konsentrasjonen er 10 mg/ml og dette sammenfaller med legenes ønsker. Hovedforskriften for denne konsentrasjonen anbefales utarbeidet umiddelbart ved begge sykehusapotekene. Oksykodon 10 mg/ml kan foreslås også for sentralisert produksjon hvis andre norske sykehus har stor omsetning av denne konsentrasjonen.

Gjennom studien ble det også etterspurt også ønskede konsentrasjoner for enkelte adjuvante legemidler, blant annet midazolam. Både registrerte bestillinger og ønsker fra legene peker mot en anbefaling om å utarbeide hovedforskrift for midazolam 1 mg/ml og eventuelt 5 mg/ml.

Verken for kassetter med esketamin eller for kassetter med blandinger kan prosjektet konkludere med anbefalte konsentrasjoner. Det er for store variasjoner mellom de konsentrasjonene den enkelte lege ønsker og mellom de konsentrasjoner som er foreslått og det som er kommet frem gjennom registrerte bestillinger for å konkludere.

Ved at Sykehusapotekene utarbeider de foreslåtte hovedforskriftene og i samarbeid med de palliative enhetene styrer bestillingene mot disse konsentrasjonene kan palliative pasienter motta sine PCA kassetter raskere enn i dag. Når bestillingene styres mot bestemte konsentrasjoner er standardisering og lagerproduksjon neste steg, og pasientene kan enda raskere starte opp med PCA behandling.

Litteraturliste

1. Kreftregisteret, *Kreftregisteret*, hentet 30.11.2016. fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Nyheter/cancer-in-norway-2015/>. 2015.
2. Norsk forening for palliativ, m., *Standard for palliasjon*. 2004, Den norske lægeforening: Oslo.
3. Organization, W.H. *WHO Definition of Palliative Care*, hentet 10.10.2016. . 2016.; Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
4. Moore, R.J., *Handbook of Pain and Palliative Care*. Handbook of Pain and Palliative Care 1st Edition. 2012, Dordrecht: Springer.
5. Kaasa, S., J.H. Loge, and D.R.F. Haugen, *Palliasjon : nordisk lærebok*. 3. utg. ed. 2016, Oslo: Gyldendal akademisk.
6. Loitman, J.E., M.J. Fisch, and C.T. Sinclair, *Palliative Care*. Current Clinical Oncology. 2010, Dordrecht: Springer.
7. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen*. 2013, Helsedirektoratet: Oslo.
8. (IASP), I.A.f.t.S.o.P. *Pain definition*, hentet 10.10.2016. . 1979.; Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>.
9. legemiddelhåndbok, F.f.u.a.N., *Norsk legemiddelhåndbok, Nociseptive smerter*, hentet 10.10.2016. 2016.
10. Bennett, M. and M.I. Bennett, *Neuropathic Pain*. 2nd ed. ed. OPML Neuropathic Pain. 2010, Oxford: OUP Oxford.
11. Cheryl, L.S., S.G. Michael, and Z. Xu, *Mechanisms of pain*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001. **98**(21): p. 11845.
12. Nordøy, T., n. Kompetansesenteret for lindrende behandling i region, and N.-N. Universitetssykehuset, *Håndbok i lindrende behandling*. 2003, Kompetansesenteret for lindrende behandling i region nord UNN: Tromsø.
13. Portenoy, R.K., *Treatment of cancer pain*. The Lancet, 2011. **377**(9784): p. 2236-2247.
14. Ripamonti, C.I., et al., *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Annals of Oncology, 2012. **23**(suppl7): p. vii139-vii154.
15. Radiumhospitalet, O.U., *Smertebehandling - praktisk håndbok*. 2011.
16. World Health, O., *Cancer pain relief : with a guide to opioid availability*. 1996, WHO: Geneva.
17. Ghei, A.a.K., S., *WHO Pain Ladder, Pain management in Patients Head and neck Carcinoma*, hentet 20.10.2016. . Jaypee Journals, 2010.
18. Organization, W.H., *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. 1996: World Health Organization.
19. Ream Al-Hasani, P.D.M.R.B., Ph.D. , *Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior*, *Anesthesiology* 12 2011, Vol.115, 1363-1381. . Anesthesiology, 2011. **Vol.115, 1363-1381**.
20. Al-Hasani, R. and M.R. Bruchas, *Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior*. Anesthesiology, 2011. **115**(6): p. 1363.

21. Norsklegemiddelhåndbok. *L20.1.2 Opioidanalgetika, hentet 03.03.2017*. 2016.; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/søker/+%2BOpioider/78882>.
22. Klepstad, P. and f. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet Det medisinske, *Morphine for cancer pain*. 2002, Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Department of Environmental Medicine and Department of Anaesthesia and Medical Imaging: Trondheim.
23. Cherny, N., et al., *Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report*, in *J. Clin. Oncol.* 2001. p. 2542-2554.
24. O'Neill, B. and M. Fallon, *ABC of palliative care. Principles of palliative care and pain control*. *Bmj*, 1997. **315**(7111): p. 801-4.
25. Riley, J., et al., *Oxycodone: a review of its use in the management of pain*. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, Vol.24(1), p.175-192, 2008. **24**(1): p. 175-192.
26. Biancofiore, G., *Oxycodone controlled release in cancer pain management*. *Therapeutics and clinical risk management*, 2006. **2**(3): p. 229.
27. Kokki, H., M. Kokki, and S. Sjoevall, *oxycodone for the treatment of postoperative pain*. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012. **13**(7): p. 1045-1058.
28. Olkkola, K.T., et al., *Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic?* *Trends Pharmacol Sci*, 2013. **34**(4): p. 206-14.
29. Kalso, E., *Oxycodone*. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2005. **29**(5): p. 47-56.
30. Kalso, E. and A. Vainio, *Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1990. **47**(5): p. 639-646.
31. Andersen, S., et al., *The opioid ketobemidone has a NMDA blocking effect*. *Pain*, 1996. **67**(2): p. 369-374.
32. Ebert, B., et al., *Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl- d-aspartate (NMDA) antagonists*. *Biochemical Pharmacology*, 1998. **56**(5): p. 553-559.
33. Al-Shurbaji, A. and L. Tokics, *The pharmacokinetics of ketobemidone in critically ill patients*. *Br J Clin Pharmacol*, 2002. **54**(6): p. 583-6.
34. Ræder, J., et al., *Fra ketobemidon til morfin eller oksykodon*. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 2016. **136**(18): p. 1518-1519.
35. Stanley, T.H., *Fentanyl*. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2005. **29**(5): p. 67-71.
36. Mercadante, S., et al., *Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study*. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2016. **52**(1): p. 27-34.
37. Caroti, C., et al., *Cancer pain management: Safety and efficacy of transdermal fentanyl (TDF)*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(14_suppl): p. 8234.
38. Miller, M.G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of morphine vs. hydromorphone: a controlled trial*. *J Pain Symptom Manage*, 1999. **18**(1): p. 9-16.
39. Walsh, D., et al., *Opioid rotation prospective longitudinal study*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(14_suppl): p. 8258.
40. Salpeter, S.R., J.S. Buckley, and E. Bruera, *The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia*. *J Palliat Med*, 2013. **16**(6): p. 616-22.
41. Bell, R.F., C. Eccleston, and E. Kalso, *Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review*. *J Pain Symptom Manage*, 2003. **26**(3): p. 867-75.

42. Nielsen, R.V., et al., *Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: A randomized, blinded trial*. Pain, 2017.
43. Bornemann-Cimenti, H., et al., *The effects of minimal-dose versus low-dose S-ketamine on opioid consumption, hyperalgesia, and postoperative delirium: a triple-blinded, randomized, active- and placebo-controlled clinical trial*. Minerva Anesthesiol, 2016. **82**(10): p. 1069-1076.
44. AS, P. *SPC Ketanest, hentet 10.04.2017*. . 2017.; Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9422.pdf>.
45. Sinner, B. and B.M. Graf, *Ketamine*. Handb Exp Pharmacol, 2008(182): p. 313-33.
46. Stone, L., et al., *Morphine and Clonidine Combination Therapy Improves Therapeutic Window in Mice: Synergy in Antinociceptive but Not in Sedative or Cardiovascular Effects*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109903.
47. Tönnies, M. *Smerte og smertebehandling hos kreftpasienter, hentet 10.03.2017*. 2015.; Available from: <http://www.palliativ.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/05/Smerte-og-smertebehandling-NPF-konferanse-april-2015.pdf>.
48. Hanks, G.W., et al., *Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations*. British Journal of Cancer, 2001. **84**(5): p. 587.
49. Cherny, N.J., et al., *Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration*. Cancer, 1995. **76**(7): p. 1283-93.
50. Popken, M.F.-F.E.S.T.N.O.W.G. *Cystectomy and urinary diversion in the treatment of bladder cancer without artificial respiration, hentet 15.04.2017*. 2012.; Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382012000500009.
51. Hodgson, P.S., et al., *The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal)*. Anesthesia & Analgesia, 1999. **88**(4): p. 797-809.
52. Fudin, J. *Why Avoid Administering Preservative-Containing Drugs Into the Central Nervous System?, hentet 02.4.2017*. Medscape 2009.; Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/586439>.
53. Thomas, T. and S. Barclay, *Continuous subcutaneous infusion in palliative care: a review of current practice*. Int J Palliat Nurs, 2015. **21**(2): p. 60, 62-4.
54. Helsedirektoratet, *Legemiddelhåndteringsforskriften. Forskrift av 3. april 2008 nr. 320 om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp, hentet 10.02.2017*. , Helsedirektoratet, Editor. 2008.
55. Simonsen, B.Ö., *Evaluation and development of medication knowledge among skilled nurses*. Evaluering og utvikling av legemiddelkompetansen hos autoriserte sykepleiere, 2017. **125**(2).
56. Medical, W. *Graseby MS16A Syringe Driver, hentet 11.11.2016*. 2016.; Available from: http://www.wms.co.uk/Patient_Home_Care/Syringe_Drivers/Graseby_Portable_Syringe_Drivers?PC=W8418.
57. Nobel, J.J., *Patient-controlled analgesic infusion pumps*. Pediatric Emergency Care, 1995. **11**(5): p. 319-321.
58. Bennett, R.L., et al., *Patient-controlled analgesia. A new concept of postoperative pain relief*. Annals of Surgery, 1982. **195**(6): p. 700-705.
59. Medical, S. *CADD-Legacy® PCA Pump, hentet 12.10.2016*. 2016.; Available from: <https://www.smiths-medical.com/products/infusion/ambulatory-infusion/ambulatory-infusion-pumps/caddlegacy-pca-pump>.

60. Helse-og-omsorgsdepartementet, *Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek, LOV-2000-06-02-39-§7-1, LOV-2000-06-02-39-§7-2, LOV-2000-06-02-39-§7-3, hentet 15.02.2017.*, H.-o. omsorgsdepartementet, Editor. 2001.: Norge.
61. Olav Stokland, H.S. *Forlikelighetstabell*, hentet 31.03.2017. 2012.; Available from: <http://ehandboken.ous-hf.no/api/File/GetFile?entityId=23679>.
62. Jacobsen, D.I., *Hvordan gjennomføre undersøkelser? : innføring i samfunnsvitenskapelig metode*. 2000, Kristiansand: Høyskoleforlaget.
63. Gut, R. and M. Fuglsang, *Spørg brugerne- en guide til kvalitative og kvantitative brugerundersøgelser i sundhedsvæsenet, Enhed for Evaluering og Brugerinddragelse, Region Hovedstaden, Danmark*. 2015.
64. Haraldsen, G., *Spørreskjemametodikk : etter kokebokmetoden*. 1999, Oslo: Ad Notam Gyldendal.
65. Johansen, P.W. "Tett samarbeid med klinikere -en forutsetning for å lykkes", *Legemiddelmangel –eksempler fra klinikken*. 2016.; Available from: <http://medlem.sykehusfarmasi.org/attachments/article/243/Per%20Wiik%20Johansen.pdf>.
66. Specials, A.P. *APL Smärta 2017 Läkemedel för behandling av smärta, hentet 20.03.2017*. 2017.; Available from: <https://www.apl.se/Documents/PDF/Vard/Preparatforteckningar/APL%20smarta%202017-01.pdf>.
67. Radbruch, L., et al., *Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project*. Palliative Medicine, 2011. **25**(5): p. 578-96.
68. Higginson, I.J. and W. Gao, *Opioid prescribing for cancer pain during the last 3 months of life: associated factors and 9-year trends in a nationwide United Kingdom cohort study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012. **30**(35): p. 4373.
69. Swift, A., *Opioids in palliative care: the NICE guidance*. Nursing times, 2012. **108**(45): p. 16.
70. Twycross, R.G., *Morphine and diamorphine in the terminally ill patient*. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1982. **74**: p. 128-34.
71. de Stoutz, N.D., E. Bruera, and M. Suarez-Almazor, *Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients*. J Pain Symptom Manage, 1995. **10**(5): p. 378-84.
72. Stig Ottesen, J.B., Arve Nordbø. *Standardblanding for spinal analgesi - SpA.pall.standard*, hentet 06.04.2017. 2016.; Available from: <http://nafweb.no/wp-content/uploads/2016/12/36854-NAForum-29-4-WEB-1.pdf>Jørgen

6 Vedlegg

Vedlegg 1; Spørreskjema, Kartlegging av palliativ smertebehandling

Vedlegg 2; Evalueringsspørreskjema

Vedlegg 1;

SPØRRESKJEMA KARTLEGGING AV PALLIATIV SMERTEBEHANDLING

Innledning

Tusen takk for at du deltar i undersøkelsen.

Denne spørreundersøkelsen er en del av en masteroppgave som gjennomføres ved Avdeling for klinisk farmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo i samarbeid med Sykehusapoteket Lørenskog under veiledning av professor Hege Thoresen og sykehusfarmasøytene Jorunn Undheim Brænden og Silje Engdal Ørnes.

Spørreundersøkelsen gjennomføres blant leger ved Palliativ enhet Akershus Universitetssykehus HF (AHUS) og Hospice Lovisenberg.

Hovedmålet med prosjektet er å forkorte ventetid på smertekassetter til CADD® pumpe som brukes ved PCA (Patient Controlled Analgesia) behandling.

Per i dag finnes ferdigfylte smertekassetter med morfin i ulike styrker. Disse er holdbare i inntil 2 måneder og kan lagerholdes på avdeling og/eller apotek slik at de er tilgjengelige raskt etter ordinerings. Alle andre smertekassetter må spesialproduseres av apoteket etter mottak av bestilling, noe som kan ta flere timer.

Ved hjelp av dine erfaringer kan Sykehusapoteket få nyttig kunnskap om dine prioriteringer ved ordinasjon av legemidler til PCA. Sykehusapoteket kan bruke de samlede tilbakemeldingene for å gjøre et forarbeid med hensyn på blandbarhet og holdbarhet og ha forskrifter klar for de meste aktuelle smertekassetene. På den måten kan ventetiden på kassetene forkortes.

Dette kan være stor fordel for alle, både pasienter og helsepersonell.

Du kan la være å svare på enkelte spørsmål og avbryte spørreundersøkelse hvis du ønsker det. Deltakelse i undersøkelsen er frivillig og ved å svare på spørsmålene samtykker du å delta i den. Spør gjerne underveis dersom du lurer på noe eller føler deg usikker.

Hvis du har noen spørsmål vedrørende studien, ta gjerne kontakt med Silje Engdal Ørnes via e-post silje.engdal.ornes@sykehusapotekene.no

*Med vennlig hilsen,
Masterstudent
Dijana Vasic Jovanovic*

Del 1 Valg av opioid

I disse spørsmålene vil jeg gjerne høre om din forskrivningspraksis når det gjelder valg av parenteral analgetika til palliative pasienter.

1.a) Hvilke opioider velger du oftest å forskrive ved parenteral smertebehandling til palliative pasienter?

Angi 3 opioider i prioritert rekkefølge fra 1 til 3 hvor 1 har høyeste prioritert:

Alfentanil

Buprenorfin

Fentanyl

Hydromorfon

Ketobemidon

Metadon

Morfin

Oksykodon

Petidin

Remifentanil

Sufentanil

Annet:

1.b) Hvis du kunne velge helt fritt ved parenteral smertebehandling til palliative pasienter, basert på din erfaring og kunnskap, uten at du måtte ta hensyn til leveringstid, tilgjengelighet av legemidler i Norge osv., ville prioriteringen være samme?

- Ja, gå til spørsmål nr. 2.
- Nei, gå til spørsmål nr. 1.c og 1.d
- Vet ikke, gå til spørsmål nr. 2.

1.c) Hvis du svarte nei, hva er det som hindrer deg i å skrive det du ønsker?

1.d) **Hvordan ville du prioritere opioider i denne situasjonen?**

Angi 3 opioider i prioritert rekkefølge fra 1 til 3 hvor 1 har høyeste prioritert

<i>Alfentanil</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Buprenorfin</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Fentanyl</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Hydromorfon</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Ketobemidon</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Metadon</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Morfin</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Oksykodon</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Petidin</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Remifentanil</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Sufentanil</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Annet:</i>	<input type="checkbox"/>

2. **Ved valg av opioid til parenteral smertebehandling, i hvilken grad er følgende aspekter viktig for deg?**

Kryss av for ett svar per rad

	I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor	I stor grad	I svært stor grad
<i>Retningslinjer / anbefalinger fra myndigheter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Anbefalinger fra organisasjoner som Norsk Palliativ Forening</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Egen erfaring, egen vurdering</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Andre leger, kollegaer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Prisen på preparatet</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pasientens preferanser</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Leveringstid fra apoteket</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Annet:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Hvis du velger å forskrive et annet opioid enn morfin, i hvilken grad påvirker følgende situasjoner ditt valg?

Kryss av for ett svar per rad:

	I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor	I stor grad	I svært stor grad
<i>Pasienten opplever ikke tilstrekkelig smertestillende effekt av morfin</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pasienten rapporterer om plagsomme bivirkninger av morfin</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Din erfaring med andre opioider hos andre pasienter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pasientens tilstand, evt sykdommer (inkludert nyresvikt, leversvikt)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Innspill fra andre leger, kollegaer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Rotasjon av opioider</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Annet : :</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Hvor ofte påvirkes ditt valg av behandling av forventet leveringstid fra apoteket?

Kryss av ett av svaralternativene:

Veldig sjelden	Sjelden	Verken sjelden eller ofte	Ofte	Svært ofte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ferdigfylte morfin smertekassetter fra Fresenius Kabi er tilgjengelige i konsentrasjonene 1, 2, 5, 10 mg/ml med inntil 2 måneders holdbarhet.

5. I hvilken grad vurderer du at disse konsentrasjonene dekker behov for morfin til pasienter som bruker CADD® pumpe?

Kryss av ett av svaralternativene:

I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor grad	I stor grad	I svært stor grad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.a) Savner du noen konsentrasjoner av morfin i ferdigfylte smertekassetter?

- Ja, gå til spørsmål nr. 6b)
- Nei, gå til spørsmål nr. 7.

6.b) Hvilke konsentrasjoner kunne vært nyttige?

7. I hvilken grad påvirkes din forskrivningspraksis av tilgjengelighet av disse ferdigfylte morfinkassetene til CADD ® smertepumpe?

Kryss av ett av svaralternativene:

I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor grad	I stor grad	I svært stor grad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Alle andre smertekassetter enn morfin 1, 2, 5 og 10 mg/ml må spesialproduseres når apoteket mottar bestillingen, noe som fører til flere timers ventetid.

8. Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i disse påstandene ved å krysse av i den ruten som passer.

a) *Jeg tenker ikke på leveringstid fra apoteket, jeg forskriver det legemidlet i den konsentrasjon som jeg synes er best for pasienten uansett hvor lenge pasientene må vente.*

Helt uenig	Delvis uenig	Verken uenig eller enig	Delvis enig	Helt enig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b) *Det er veldig viktig at pasienten får sine smertekassetter så fort som mulig, derfor forskriver jeg alltid kassetter som kan skaffes raskt og styrer dosering med selve smertepumpen.*

Helt uenig	Delvis uenig	Verken uenig eller enig	Delvis enig	Helt enig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Det planlegges ferdigfylte smertekassetter med oksykodon 1 og 5 mg/ml i løpet av kort tid.

9.a) I hvilken grad kan oksykodon 1 og 5 mg/ml dekke pasientens behov?

Kryss av ett av svaralternativene:

I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor grad	I stor grad	I svært stor grad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.b) Hvilke konsentrasjoner av oksykodon pleier du oftest å forskrive?

Kryss av inntil 3 av svaralternativene:

1mg/ml	2mg/ml	5mg/ml	10mg/ml	20mg/ml	30mg/ml	40mg/ml	50mg/ml	annet
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvis du har valgt noe annet, skriv svaret ditt her _____

Del 2 Om adjuvante legemidler i palliasjon

En stor andel av palliative pasienter har behov for adjuvante legemidler som ofte administreres parenteralt, og i noen tilfeller via CADD@pumpe. Sykehusapoteket ønsker mer informasjon om aktuelle styrker av esketamin og midazolam slik at man kan gjøre holdbarhetsstudier og dermed kunne tilby kassetter med bedre holdbarhet enn i dag.

10. Hvilke konsentrasjoner ville i størst grad dekke pasientens behov for esketamin (Ketanest®) i ferdigfylte kassetter til CADD@ pumpe?

Kryss av inntil 3 av svaralternativene:

2 mg/ml	5mg/ml	10mg/ml	15mg/ml	20mg/ml	25mg/ml	annet
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvis du har valgt noe annet, skriv svaret ditt her _____

11.a) **Hvor stor andel av palliative pasienter har behov for midazolam administrert via CADD @pumpe?**

0-19 %	19-39%	40-59%	60-79%	80-100%
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11.b) **Hvilke konsentrasjoner vil i størst grad dekke pasientens behov for midazolam i ferdigfylte kassetter til CADD® pumpe?**

Kryss av inntil 3 av svaralternativene:

0,5mg/ml	1mg/ml	1,5mg/ml	2mg/ml	2,5mg/ml	3mg/ml	4mg/ml	5mg/ml
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvis du har valgt noe annet, skriv svaret ditt her _____

Del 3 Om blandinger i palliasjon

Hvis pasienten skal ha flere legemidler kontinuerlig, kan det være aktuelt å blande disse i samme sprøyte eller kassett.

12. **Hvor ofte velger du å forskrive en blanding til pasienter?**

Kryss av ett av svaralternativene:

Aldri*	Svært sjelden	Sjelden	Verken sjelden eller ofte	Ofte	Svært ofte	Alltid
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Hvis du svarte aldri, gå direkte til spørsmål nr. 17.

13. Nedenfor er eksempler på blandinger som brukes i systemisk analgesi (s.c. og i.v.) i palliasjon.

a) Hvilke av disse blandingene forskriver du oftest?

Kryss av inntil 3 av svaralternativene:

b) For de blandingene som du oftest ordinerer, hvilke konsentrasjoner vil i størst grad dekke pasientens behov?

Skriv inntil 3 ønskede konsentrasjoner i mg/ ml hvis det er aktuelt:

	BLANDINGER	KOMBINASJON 1	KOMBINASJON 2	KOMBINASJON 2
<input type="checkbox"/>	Morfin Midazolam	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)
<input type="checkbox"/>	Morfin Metoklopramid (Afipran®)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)
<input type="checkbox"/>	Morfin Esketamin (Ketanest®)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)
<input type="checkbox"/>	Morfin Midazolam Haloperidol	_____(mg/ml) _____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml) _____(mg/ml)
<input type="checkbox"/>	Morfin Butylskopolamin (Buscopan®)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)	_____(mg/ml) _____(mg/ml)

14. Hvilke kombinasjoner ville du forskrevet hvis du kunne velge fritt, hvis alt var tilgjengelig og blandbart?

En del pasienter har behov for spinalanalgesi (intratekal/epidural) via CADD®pumpe. Ved denne typen administreringen brukes ofte legemiddelblandinger.
 I nærmeste fremtid blir en blanding av Morfin 0, 25 mg/ml og Bupivakain 0,5 mg/ml til spinalanalgesi med 6 måneders holdbarhet tilgjengelig.

15. I hvilken grad kan denne blandingen dekke behovet for spinalanalgesi i palliasjon?

I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor grad	I stor grad	I svært stor grad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Basert på din erfaring, hvilke andre blandinger til spinalanalgesi og hvilke konsentrasjoner kan være aktuelle for standardisering?

Kryss av for de virkestoffene som du ønsker å blande og skriv inn ønskede konsentrasjoner. Du kan lage inntil 3 forskjellige blandinger.

Hvis det er aktuelt, skriv inn selv virkestoffer og konsentrasjoner som du ønsker å blande i de tomme feltene.

	Blanding 1	Blanding 2	Blanding 3
OPIOIDER			
Morfin	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)
Fentanyl	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)
ANESTETIKA			
Bupivakain (Marcain®)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)
Ropivakain (Naropin®)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mg/ml)
ANDRE			
Klonidin (Catapresan®)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)
Adrenalin	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)	<input type="checkbox"/> _____(mcg/ml)
ANDRE VIRKESTOFFER			
_____	<input type="checkbox"/> _____()	<input type="checkbox"/> _____()	<input type="checkbox"/> _____()
_____	<input type="checkbox"/> _____()	<input type="checkbox"/> _____()	<input type="checkbox"/> _____()
_____	<input type="checkbox"/> _____()	<input type="checkbox"/> _____()	<input type="checkbox"/> _____()

Del 4 Om smertepumper

Nå kommer en del spørsmål om Graseby® og CADD® smertepumper som er i bruk ved palliative avdelinger.

17. Hvor stor andel av de palliative pasientene som blir innlagt på din avdeling anslår du at har behov for kontinuerlig smertebehandling via pumper (enten Graseby® eller CADD®)?

Kryss av ett av svaralternativene:

under 50 %	50-69%	70-90%	over 90%
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Når du velger Graseby® sprøytepumpe fremfor CADD® pumpe, hvilken betydning har følgende momenter?

Kryss av for ett svar per rad:

	I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor	I stor grad	I Svært stor grad
<i>Pasientens får raskere behandling via sprøytepumpe enn via CADD® pumpe</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Sykepleiere kan blande legemidler selv</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Sprøytepumpe er enkelt å ta i bruk, ingen opplæring av pasient</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Kort forventet levetid hos pasienten, det er u hensiktsmessig å bestille smertekassetter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Prisen på utstyr/ kassetter (CADD® er mye mer kostbart enn sprøytepumpen)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Ingen behov for selvadministrering</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Annet:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Hvis administrering av blanding har startet med Graseby® sprøytepumpe, når er det aktuelt å vurdere å bytte til administrering via CADD® pumpe?

Kryss av ett av svaralternativene:

- Etter noen få timer
- Etter noen få dager
- Vanskelig å svare, det varierer veldig fra pasient til pasient
- Vet ikke
- Annet: _____

20. Hva er for deg de viktigste fordelene med å bruke CADD® pumpe fremfor Graseby® sprøytepumpe?

Velg inntil 3 av svaralternativene:

- Enkelt å justere dose
- Sjeldnere bytting av smertekassetter på grunn av større volum av kassetene
- Lengre holdbarhet på kassetter enn på blandinger til sprøytepumpen
- Mulighet for selvadministrering av bolus doser
- Annet: _____

Del 5 Kunnskap innen palliasjon

21. I hvilken grad benytter du deg av angitte kilder for å holde deg oppdatert på nye behandlingsmetoder innen palliasjon?

Kryss av for ett svar per rad:

	I svært liten grad	I liten grad	Verken liten eller stor	I stor grad	I svært stor grad
<i>Nasjonale retningslinjer og tidsskrifter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Internasjonale retningslinjer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Kurs/konferanse</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Dialog med kollegaer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Artikler i vitenskapelige tidsskrifter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Skriftlig og muntlig informasjon fra produsent</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Apoteket/farmasøyter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Annet:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Del 6 Demografiske data

22.

Kjønn	<input type="checkbox"/> MANN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			KVINNE		
Alder	<input type="checkbox"/> Under 30 år	<input type="checkbox"/> 31-40 år	<input type="checkbox"/> 41-50 år	<input type="checkbox"/> 51-60 år	<input type="checkbox"/> Over 60 år
Antall års erfaring med palliative pasienter	<input type="checkbox"/> Under 5 år	<input type="checkbox"/> 5 -10 år	<input type="checkbox"/> 10-19 år	<input type="checkbox"/> 20-30 år	<input type="checkbox"/> Over 30 år

Tusen takk for at du har vært med i spørreundersøkelsen.

Vedlegg 2;

Evalueringskjema for pilotundersøkelse

Spesifiser spørsmålsnummer/kommentar:

Var det noen spørsmål som var for tidkrevende eller omstendelige å svare på?	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja →	
Var språket i noen av spørsmålene slik at det var vanskelig å svare på en naturlig måte?	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja →	
Var det noen spørsmål som fungerte dårlig av andre grunner?	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja →	
Var det noen av spørsmålene som burde vært stilt i en annen rekkefølge?	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja →	
Var det noen spørsmål du mener manglet nødvendig instruks eller hvor instruksjonen var uklart?	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja →	
Hvordan synes du alt i alt spørreskjemaet fungerte?	<input type="checkbox"/> Svært godt <input type="checkbox"/> Godt <input type="checkbox"/> Verken godt eller dårlig <input type="checkbox"/> Dårlig <input type="checkbox"/> Svært dårlig		

Andre kommentarer
