



OsloMet

Intranasal fentanyl som alternativ til intravenøs morfin i behandling av akutt smerte prehospitalt

«Kan intranasal fentanyl være et alternativ som akutt smertelindring prehospitalt?»

Kandidatnummer: 106 & 142

Bacheloroppgave

Bachelorstudium i Prehospitalt arbeid – Paramedic

OsloMet – storbyuniversitetet

Antall ord: 10 850

Oslo, 29. mai 2018

Forsidebilde gjengitt med tillatelse (Shutterstock, 2016)

FORORD

Vi vil gjerne få takke vår veileder Tirill Medin, som har støttet og utfordret oss gjennom skriveprosessen. Vi ønsker også å takke Ane Gedde-Dahl, emneansvarlig i farmakologi ved paramedic-studiet, for gode råd, gjennomlesing og aktualisering av problemstillingen opp mot vår rolle. En takk rettes også til Lars Olav Fjose, overlege ved Sykehuset Innlandet, for å ha delt erfaringer med bruk av intranasal fentanyl prehospitalt.

Takk til alle som har gjort denne utdanningen mulig.

Oslo, 29. Mai 2018

SAMMENDRAG

Bakgrunn: alternativene for *hurtigvirkende* analgesi, er ofte begrenset til og avhengig av en intravenøs tilgang og administrering av morfin prehospitalt. Intranasal administrasjon med fentanyl (INF) har imidlertid økt i popularitet og brukes alt i dag i behandling av kroniske- og postoperative smerter. Flere skandinaviske land som Sverige og Danmark har startet opp prosjekter med INF prehospitalt. Ambulansetjenesten i Innlandet startet også opp i 2015 og to nye helseforetak planlegger med oppstart i løpet av årene som kommer.

Hensikten: hensikten med studien har vært å systematisere og sammenfatte aktuell litteratur som finnes *prehospitalt*, og med dette gi leseren oppdatert kunnskap om hvorvidt INF kan være et alternativ til IVM i behandling av akutt smerte hos voksne. Studien har blitt avgrenset til to spesifikke utfallsmål: subjektiv reduksjon i smertescore og forekomsten av alvorlige bivirkninger.

Metode: vi har benyttet en litteraturstudie som metode, hvor det er blitt foretatt søk og kritisk gjennomgang av litteratur i databasene Medline, Embase, Cochrane Library og Cinahl. Seks enkeltstudier og fem systematiske oversiktsartikler ble inkludert.

Resultat: ni av studiene konkluderte med at bruk av INF hadde en signifikant eller tilsvarende evne til å redusere subjektiv smertescore; en studie viste at INF hadde en mindre evne til å redusere sammenlignet med IVM, en studie kunne ikke konkludere. Ti studier viser en lav forekomst av alvorlige bivirkninger og konkluderte med at INF hadde tilsvarende sikkerhetsprofil som IVM; en studie kunne ikke konkludere når det kom til alvorlige bivirkninger sammenlignet med IVM.

Diskusjon og avslutning: det er svært begrenset med forskning om emnet prehospitalt, det er videre variasjon mellom studiene, noe som gjør en sammenligning utfordrende. Imidlertid er det betydelig flere studier som viser at INF har tilsvarende effekt som IVM, inhospitale studier støtter opp under dette. Ytterligere forskning er påkrevd prehospitalt for å fullt ut validere bruken. INF kan samtidig tenkes å inngå i et smertebehandlingshierarki, noe som gir pasienter et reelt tilbud de gangene intravenøs tilgang ikke er mulig.

Nøkkelord: prehospital smertelindring, intranasal fentanyl, intravenøs morfin, reduksjon av subjektiv smertescore, alvorlige bivirkninger.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1.0	INTRODUKSJON.....	6
1.1	Klinisk scenario.....	6
1.2	Bakgrunn for valg av tema - manglende alternativer prehospitalt.....	6
1.3	Problemstilling.....	7
1.4	Avgrensning og begrepsavklaring.....	8
1.4.1	<i>Begrepsavklaring.....</i>	<i>8</i>
1.5	Hensikt med studien.....	9
1.6	Oppgavens disposisjon.....	9
2.0	TEORI.....	10
2.1	Paramedics rolle i smertebehandling - profesjonsetikk og juridiske rammer.....	10
2.2	Hva er smerte?.....	11
2.2.1	<i>Hvorfor behandle smerte?.....</i>	<i>11</i>
2.2.2	<i>Hvordan måles smerte?.....</i>	<i>12</i>
2.3	Sterke opioider i behandling av akutt smerte.....	13
2.3.1	<i>Virkemåte.....</i>	<i>13</i>
2.3.2	<i>Intranasal administrasjon og rasjonale for valg av fentanyl.....</i>	<i>14</i>
2.3.3	<i>Bivirkninger.....</i>	<i>16</i>
3.0	METODE.....	17
3.1	Valg av metode.....	17
3.2	Forberedelser til litteratursøket.....	17
3.2.1	<i>Valg av databaser.....</i>	<i>17</i>
3.2.2	<i>Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....</i>	<i>17</i>
3.2.3	<i>Operasjonalisering av problemstilling og utvikling av søkestrategi.....</i>	<i>18</i>
3.3	Gjennomføring av litteratursøket og kvalitetsvurdering av artikler.....	19
3.3.1	<i>Forskningsetikk og etiske overveielser.....</i>	<i>21</i>
4.0	RESULTAT.....	23
4.1	Reduksjon i subjektiv smertescore.....	24
4.1.1	<i>Studier som viser en bedre eller tilsvarende reduksjon i smertescore.....</i>	<i>24</i>
4.1.2	<i>Studier som viser en lavere reduksjon i smertescore.....</i>	<i>25</i>
4.1.3	<i>Studier som ikke finner grunnlag for å kunne konkludere.....</i>	<i>26</i>
4.2	Forekomsten av alvorlige bivirkninger.....	26
4.2.1	<i>Studier som viser større forekomst av alvorlige bivirkninger.....</i>	<i>26</i>
4.2.2	<i>Studier som viser tilsvarende forekomst av bivirkninger.....</i>	<i>26</i>
4.2.3	<i>Studier som ikke finner grunnlag for å kunne konkludere.....</i>	<i>27</i>
5.0	DISKUSJON.....	29

5.1	Reduksjon i subjektiv smertescore	29
5.1.1	<i>Forhold ved medikamentene og administrasjonsformen</i>	29
5.1.2	<i>Forhold utenfor medikamentet og administrasjonsformen</i>	31
5.2	Forekomst av alvorlige bivirkninger.....	33
5.3	Betydning for prehospita l praksis.....	34
5.4	Kritikk av egen metode.....	35
6.0	AVSLUTNING	37
	REFERANSER	38
	VEDLEGG	44
	Vedlegg 1: Sjekkliste for kvalitetsvurdering.....	44
	Vedlegg 2: prosedyre INF, ambulansetjenesten i Innlandet.....	49
	Vedlegg 3: Glasgow coma score.....	50
	Vedlegg 4: Vitale parameter som definerte utfallsmålet «alvorlige bivirkninger» hos enkeltstudiene.....	50

1.0 INTRODUKSJON

1.1 Klinisk scenario

Klokken er ett på natten, alarmen går og du som paramedic blir kalt ut til en eldre pasient som er funnet på badegulvet av hjemmesykepleien. I andre etasje, opp en smal og bratt trapp, finner du en tydelig smertepåvirket kvinne med en grov feilstilling i venstre underarm. Samtidig forteller første ambulanse på stedet at de også mistenker brudd i venstre bein, da dette også er svært smertefullt. Som om ikke det var nok, opplyser en av ambulansesarbeiderne at kvinnen ikke har noen synlige vener, og at gjentatte forsøk på å etablere en intravenøs tilgang har mislyktes. Mens du vurderer dine alternativer og skuer bekymringsfullt ned den smale, bratte trappen, spør du deg selv: "hvordan skal jeg klare å få pasienten raskt og tilfredsstillende smertelindret?"

1.2 Bakgrunn for valg av tema - manglende alternativer prehospitalt

«Stundom helbrede, ofte lindre og alltid trøste» (Hippokrates, 460-377 f.Kr.)

Akutt smerte med moderate til sterk intensitet er en problemstilling man ofte møter prehospitalt, både i forhold til skade og sykdom. Tall fra utenlandske studier viser at så mange som en av fem pasienter faller inn under denne kategorien (McLean, Maio & Domeier, 2002, s. 52). Smertelindring er med dette en fundamental del i prehospital klinisk praksis, og særlig for paramedic da de ofte innehar medisindelegering (OUS-HF, 2012). Standarden for behandling av denne type smerte, er i dag som regel morfin intravenøst (IVM) (NAKOS, 2016).

Til tross for den høye forekomsten av akutt smerte, samt muligheten for behandling prehospitalt, er det vist at vurderingen og behandlingen av smerteproblematikk er utilstrekkelig (Gausche-Hill et al., 2014; Ricard-Hibon, Chollet, Saada, Loridant & Marty, 1999). Så mange som 20%-58% av disse pasientene, er ikke tilfredsstillende smertelindret i det de blir overlevert til sykehus (Friesgaard et al., 2016; Kanowitz, Dunn, Kanowitz, Dunn & Vanbuskirk, 2006).

Det kan være mange årsaker til dette, det kliniske scenarioet over, kan tjene som et eksempel, hvor adekvat *hurtigvirkende* analgesi beror på en vellykket etablering av en intravenøs tilgang. I mange tilfeller kan dette være vanskelig. Samtidig er det forbundet ubehag ved å få et stikk, noe som gjør at enkelte pasienter velger å takke nei til tilbudet (Bounes, Barniol, Minville, Houze-Cerfon & Ducassé, 2011). Det stilles videre hygieniske krav til utførelse, og det er et

sikkerhetsaspekt når det kommer til fare for å stikke seg på brukte kanyler (Bielecki, 2013). Andre ganger kan tidsfaktoren være av betydning, hvor dette blir nedprioritert i favør av rask inntransport eller andre intervensjoner (OUS-HF, 2012). I løpet av vår praksisperiode har vi erfart flere lignende scenarioer som over, og bacheloroppgaven ble derfor en gylden mulighet til å se på alternative former for hurtigvirkende smertelindring.

Ett mulig alternativ er intranasal administrering, noe som har økt i popularitet den siste tiden (Borland, Clark & Esson, 2008; Dæhlen, Solberg & Holien, 2015; McLean et al., 2002). Her er spesielt fentanyl en av opioidene som det foreligger mest klinisk forskning på (Dale, Hjortkjær & Kharasch, 2002; Lötsch, Walter, Parnham, Oertel & Geisslinger, 2013). Intranasal fentanyl (INF) har flere karakteristikk, som kan gjøre det til et ettertraktet alternativ til IVM. Herunder svært rask innsettende effekt, kort virkningstid og minimal grad av histaminfrigjøring (Lötsch et al., 2013).

INF har samtidig blitt sammenlignet med IVM og brukt til behandling av smerter inhospitalt, særlig hos barn, og som behandling av postoperative-smerter hos voksne (Pires, Fortuna, Alves & Falcao, 2009). INF er samtidig godkjent til bruk i Norge i behandling av gjennombruddssmerter hos kreftpasienter (Paech, Bloor & Schug, 2012). De fleste studiene som gir grunnlag for at INF og IVM kan sammenlignes, er derfor i hovedsak utført på begrensede pasientgrupper inhospitalt når det kommer til den voksne populasjonen (Lötsch et al., 2013).

Noe som gjør teamet særlig aktuelt for den prehospitale tjenesten, er et pilotprosjekt som startet i 2015 ved ambulansetjenesten ved Sykehuset Innlandet, hvor INF ble implementert (Fjose, 2018). Parallelt med dette, ble det utarbeidet forslag til en nasjonal fagprosedyre for bruk in- og prehospitalt (Fjose, 2018). Andre skandinaviske land som Danmark og Sverige, har også startet utprøving av INF prehospitalt som et alternativ til IVM (Dæhlen et al., 2015).

1.3 Problemstilling

Med utgangspunkt i utfordringene nevnt over, og temaets relevans opp mot paramedics rolle, har vi kommet frem til følgende problemstilling:

«Kan intranasal fentanyl være et alternativ som akutt smertelindring prehospitalt?»

1.4 Avgrensning og begrepsavklaring

Oppgaven vil omhandle alternativ smertelindring i form av INF, sett opp mot standarden i de fleste norske ambulansetjenester – IVM (NAKOS, 2016). For at oppgaven skal bli håndterlig, klarere definert, og at det skal være mulig å fordype seg i et mer avgrenset område (Thidemann, 2015, s. 42), har vi valgt å fokusere på to konkrete utfallsmål:

- effekt målt i reduksjon av subjektiv smertescore - sammenlignet med IVM, og
- forekomsten av alvorlige bivirkninger

Vi ønsker å avgrense problemstillingen til voksne (>18 år), da dette er pasientgruppen man hyppigst møter i den prehospitalt hverdagen (Årsrapport Helse Midt-Norge, 2016). Sentralt rundt disse to utfallsmålene er et medikaments tilsiktede- og utilsiktede effekt (bivirkninger), og hva som har innvirkning på dette (Nordeng & Spigset, 2013). Samt hva som anses som et effektivt og sikkert medikament prehospitalt.

1.4.1 Begrepsavklaring

I denne oppgaven brukes og defineres begreper på følgende måte:

Subjektiv smertescore	Pasientens egenvurdering av smertens intensitet.
Akutt smerte	Smerte som oppstår uventet, på relativt kort tid og er av en slik art at den krever behandling prehospitalt.
Moderat til sterk smerte	Smerte som grader mellom 4-10 poeng, på en skala fra 0-10 hvor 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelig smerte (Norsk barnesmerteforening, 2010).
Analgesi	En tilstand der smertene er redusert eller borte til tross for at stimuli (vevsskade eller annet) fremdeles er tilstede (Nordeng & Spigset, 2014, s. 342).
Morfin	Opioid, smertestillende legemiddel til behandling av moderat til sterk smerte (Felleskatalogen, 2018).
Fentanyl	Syntetisk fremstilt opioid som er 50-100 ganger mer potent enn morfin (Lötsch et al., 2013)
Intranasal administrering	Legemidler gitt via nesen som absorberes over i blodsirkulasjonen gjennom neselimhinnene (Nordeng & Spigset, 2013, s. 31).
Intravenøs administrering	Legemidler gitt direkte i blodbanen gjennom en vene (Nordeng & Spigset, 2013, s. 31).
Alvorlige bivirkninger (opioider)	Respirasjonsdepresjon, sirkulasjonsdepresjon og hypotensjon med påfølgende sjokk (Felleskatalogen, 2018).
Paramedic	Ambulansepersonell med utdanning på høyskole- eller universitetsnivå (Nordby, 2014, s. 155).
Prehospitalt	Akuttmedisinske tjenester utenfor sykehus (Nordby, 2014, s. 12).

1.5 Hensikt med studien

Med denne studien ønsker vi å systematisere og sammenfatte aktuell litteratur, og med dette gi leseren oppdatert kunnskap om hvorvidt INF kan være et alternativ til IVM i prehospital behandling av akutt smerte. Vi finner dette særlig aktuelt siden nye pilotprosjekt er planlagt iverksatt i to andre helseforetak de kommende årene (Fjose, 2018). Siden vår rolle som «bachelor-paramedic», fullt ut ikke er definert, er det utfordrende å gjøre rede for hvilke konsekvenser vår studie vil ha for paramedics funksjon og ansvarsområde (OsloMet, 2015b). I programplanen står det imidlertid at vi skal kunne veilede, bidra til fagutvikling og delta i forskning (OsloMet, 2015a). Vår studie kan med dette bidra til kritisk refleksjon rundt et tema som mest sannsynlig vil bli aktuelt som pilotprosjekter i flere helseforetak i Norge. Videre kan vårt bidrag være med på å gi bachelorgraden og profesjonen innpass i academia, noe som blir sett på som en forutsetning for at ambulansesyret kan ta ansvar for egen forskning og fagutvikling (Bakke, 2015). Arbeidet kan også være med på å belyse Montréal-deklarasjonen som fronter retten til adekvat smertelindring som en menneskerett (IASP, 2010), og understreker viktigheten av at helsepersonell får økt kunnskap om alternative administrasjonsformer. Samt økt farmakologisk innsikt, for på denne måten å kunne gi en mer optimal smertebehandling.

1.6 Oppgavens disposisjon

I teorikapittelet vil relevant teori som bidrar til å belyse problemstillingen bli presentert og redegjort for. Metodedelen beskriver hvordan vår studie er gjennomført, herunder søkestrategi, kritisk vurdering av vitenskapelige artikler og en refleksjon rundt forskningsetikk. Resultatene fra det innsamlede datamaterialet, vil tematisk bli presentert i resultatkapitlet. Deretter vil det bli en diskusjon i forhold til hvordan resultatene svarer på problemstillingen, og hvordan disse forholder seg til aktuell teori og forskning. Avslutningsvis vil vi svare ut problemstillingen.

2.0 TEORI

Oppgavens teorikapittel inneholder en presentasjon av relevant teori, som kan bidra til å belyse problemstillingen (Thidemann, 2015 s. 104). Innledningsvis vil vi nevne forhold rundt paramedics rolle, deretter smerte og smertebehandling med bruk av INF og IVM, samt rasjonale for valg av INF.

2.1 Paramedics rolle i smertebehandling - profesjonsetikk og juridiske rammer

Til tross for at vår rolle ennå ikke er klarlagt, er det en rekke forhold som regulerer ambulanspersonells rolle når det kommer til smertelindring. To overordnede prinsipper i forhold til lovverk og forskrifter, er forsvarlighet og autonomi. Pasienter med akutt smerte har rett til øyeblikkelig helsehjelp (Akuttmedisinforskriften, 2015, §1; Pasient- og brukerrettighetsloven, 1999, §2), samtidig har det enkelte helsepersonell, kommune- og spesialisthelsetjenesten plikt til å gi forsvarlig og nødvendig hjelp i slike situasjoner (Akuttmedisinforskriften, 2015; Helse- og omsorgstjenesteloven, 2011, §3-1; Helsepersonelloven, 1999, §4§7; Spesialisthelsetjenesteloven, 1999, §3-1). Videre skal nevnte lover sikre lik tilgang på tjenester, at tjenestetilbudet er tilpasset pasientens behov og at det er en rettferdig ressursbruk.

Prosedyrer og medisinordinasjon gitt av virksomheten, gjør det mulig for paramedic å selvstendig gi helsehjelp i form av opioider (Forskrift om legemiddelhåndtering, 2008, §16; Helsepersonelloven, 1999, §11). Det blir samtidig stilt krav til faglig forvarlighet til paramedics vurdering og behandling, hvor det også er forventet at den enkelte er oppdatert innen sitt fagfelt (Helsepersonelloven, 1999, §4). De profesjonsetiske retningslinjene til ambulansarbeidere underbygger også dette (Yrkesetiske retningslinjer, 2016), og er sammenfallende med de fire medisinsk-etiske prinsippene: om velgjørenhet, det å ikke skade, rettferdighet og respekt for pasientens selvbestemmelse (Winther & Førde, 2017). Paramedic har med dette også en etisk og moralsk plikt til å gjøre det man kan for å lindre smerte og lidelse. Samtidig er respekt for pasientens selvbestemmelse også en rettighet, dersom pasienten bevisst velger å være i sin smertetilstand (Nortvedt, 2018, s. 93). Smertebehandling innebærer også et moralske ansvar, siden det er underlagt en skjønnsmessig subjektiv vurdering som baserer seg på paramedics teoretiske og praktiske kunnskaper, samt intuisjon (Nortvedt, 2018, s. 111). Disse valgene eller vurderingene må man kunne stå for som paramedic i møtet med en sårbar pasient.

2.2 Hva er smerte?

«Smerte er en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse forbundet med faktisk eller potensiell vevsskade, eller blir beskrevet som om den skyldes vevsskade» (IASP, 1994).

Smerte er en individuell og subjektiv opplevelse, et komplekst fenomen, som blir påvirket av både fysiologiske og psykologiske faktorer (WHO, 2012). Som vi skal se gir dette implikasjoner for vurdering og behandling av den enkeltes smerte.

Samtidig klassifiseres smerte vanligvis ut i fra bakenforliggende årsak, og ut i fra et tidsmessig aspekt i akutt eller langvarig/kronisk smerte (Norrbrink & Lundeberg, 2014, s. 11). Akutt smerte, som vår oppgave omhandler, er i hovedsak nociseptive (Nordeng & Spigset, 2013, s. 342). Denne type smerte oppstår når vevsskade aktiverer spesifikke reseptorer (nociceptorer) som er sensitive for skadelig stimulus, som varme, kulde, vibrasjoner, strekk og kjemiske substanser som blir frigitt eksempelvis på grunn av oksygenmangel, vevsødeleggelse eller inflammasjon. Denne type smerte kan videre bli delt inn i visceral eller somatisk smerte, avhengig av lokalisasjonen til de aktiverte nociceptoren (Sand, 2014, s. 190). Somatisk smerte er forårsaket av nociceptor-aktivering i overflatevev (eksempelvis slimhinner og hud) eller dypt vev som bein, ledd, muskler og bindevev. Visceral smerte kommer av aktivering av nociceptorer i viscera (indre organer), og kan forekomme på grunn av infeksjon, strekk eller kompresjon.

Smerteimpulsen blir overført til det dorsale hornet i ryggraden. Her kommer de nociseptive nervefibrene i kontakt med andre nerveceller som enten inngår i refleksbuer, eller som leder nerveimpulser videre til hjernen (Sand, 2014, s. 191). Disse nervefibrene ender enten i hjernestammen eller i thalamus. I hjernestammen stimuleres det retikulære aktiveringssystemet (strukturer som inngår i styringen av våkenhetsgrad og bevissthet), og fra synapser i thalamus fortsetter smertebanene til bestemte områder i somatosensorisk cortex. Det er disse områdene som til slutt er ansvarlige for vår bevisste opplevelse av smerte.

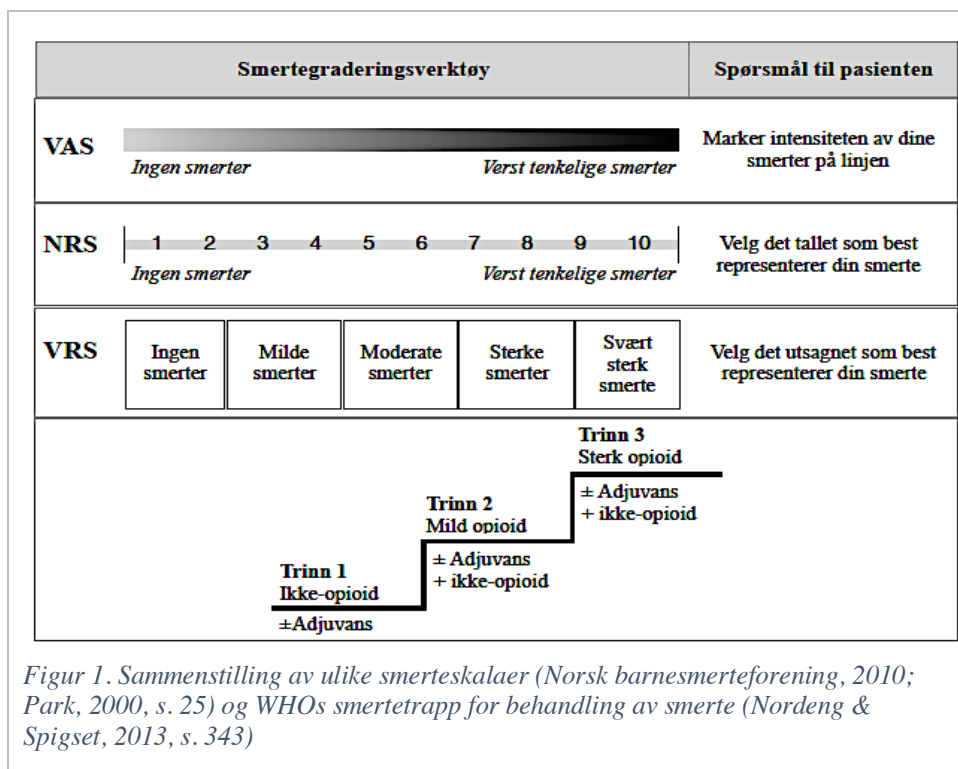
2.2.1 Hvorfor behandle smerte?

Som allerede belyst i oppgaven, er det klare etiske, moralske og rettslige prinsipper både ovenfor pasienten og til paramedic som helseutøver, når det kommer til hvorfor man bør lindre smerte (ref. pkt. 1.5 og 2.1). Aktivering av smertebanene kan samtidig føre til en fysiologisk respons som kan være ugunstig for en syk eller skadet pasient (Park, 2000, s. 32). Ved akutt smerte reagerer kroppen med en kraftig stressreaksjon, som aktiverer en nevroendokrin respons som blant annet omfatter det sympatiske nervesystemet og hypotalamus-hypofyse akselen

(Preiser, Ichai, Orban, Groeneveld & Hardman, 2014). Dette fører til frigjøring av en rekke hormoner, som fører til forhøyet blodtrykk og puls, økt respirasjonsfrekvens og økt bevissthetsnivå, ubehag, angst og irritabilitet (Park, 2000, s. 27). Smerten kan også føre til atelektase (at alveoler klapper sammen og arealet for gassutveksling reduseres) ved at pasienten puster overfladisk, videre kan dette føre til hypoksi og pneumoni (Park, 2000, s. 27). Utilstrekkelig behandling av akutt smerte kan også føre til uheldige reaksjoner som disponerer for komplikasjoner, som forlenget sykeforløp og kroniske smertetilstander (DNLF, 2009).

2.2.2 Hvordan måles smerte?

Smerte er samtidig en sanseopplevelse som er vanskelig å uttrykke og kvantifisere (Park, 2000, s. 25). Som definisjonen i starten av dette del-kapitlet hentyder, så kan pasienter ha ulik perseptuell og emosjonell respons på lignende stimulus. Vi må derfor hovedsakelig benytte oss av pasientens egen vurdering av smerten (Park, 2000, s. 25). Det finnes ulike smertegraderingsverktøy, som vist i figur-1, hvor de vanligste er numeriske- (NRS), visuell analoge- (VAS) og verbale smerteskalaer (VRS) (Norrbrink & Lundeberg, 2014, s. 96). Moderat smerte blir eksempelvis i henhold til NRS definert som score på 4-6, mens sterk fra 7-10 (Norsk barnesmerteforening, 2010).



Som vist i figuren på forrige siden, behandles smerte ut i fra intensitet med analgetika i henhold WHO's smertetrapp (DNLF, 2009). Moderate til sterk smerter behandles med sterke opioider, eksempelvis morfin, ketamin eller fentanyl (Nordeng & Spigset, 2013, s. 342). Ved akutte smerter bør første medikament ha tilstrekkelig styrke for å gi lindring så raskt som mulig, og det bør administreres på en slik måte at dette sikres (Pandharipande & McGran, 2018).

2.3 Sterke opioider i behandling av akutt smerte

2.3.1 Virkemåte

Morfin og fentanyl er begge opioider, med mange av de samme virkningsmekanismene og bivirkningene (Norsk legemiddelhandbok, 2016b). De virker generelt på flere nivåer i sentralnervesystemet, blant annet ved direkte effekt i det dorsale hornet, hvor de hemmer overføringen av smertesignaler i ryggmargen. De øker aktiviteten i nedadgående hemmende nervebaner, slik at smerteimpulsen modereres; og de hemmer selve opplevelsen av smerte (Sand, 2014, s. 190). Dette gjøres ved at opioidene binder seg til og stimulerer opioidreseptorer, særlig my-reseptorer, som hovedsakelig er lokalisert i ryggmarg og sentrale deler i hjernen, men også i perifert vev, eksempelvis mage og tarm (Nordeng & Spigset, 2013, s. 347). Fentanyl har større spesifisitet for my-reseptorer (som i hovedsak fører til den smertestillende effekten til opioider), og lavere affinitet for delta- og kappa-reseptorer ved lave doser, sammenlignet med morfin (Felleskatalogen, 2018). Samtidig tar det kortere tid før fentanyl har maksimal analgetisk effekt, men har derimot kortere virketid enn morfin. Tabell-1, sammenstiller noen av egenskapene til IVM og INF. Her er det særlig to forhold som er sentralt, nemlig at fentanyl er opp mot 100 ganger mer *potent*, enn morfin. Det vil si at det kreves en mindre andel virkestoff for å gi samme effekt (Nordeng & Spigset, 2013, s. 51). Morfin og fentanyl er videre direkte sammenlignbare når det kommer til ønsket effekt, ved at det er mulig å konvertere mellom de to medikamentene (Norsk legemiddelhandbok, 2016a). 1 mg morfin gir tilnærmet lik effekt som 10 µg fentanyl. Dette forutsetter at ekvivalent dose er tilgjengelig for my-reseptorene. Det som imidlertid er variabelt er biotilgjengeligheten (100% mot 71-89%) ved intranasal administrering, andelen virkestoff som faktisk blir absorbert til systemisk sirkulasjon.

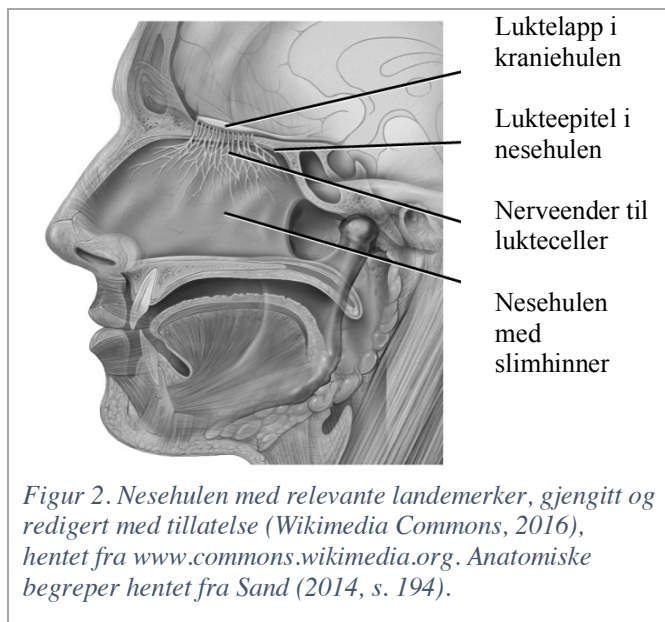
Tabell 1 Karakteristikk ved IVM og INF (Felleskatalogen, 2018; Paech et al., 2012)

	Morfin (IV)*	Fentanyl (IN)**
Standard styrke tilgjengelig	10, 20 mg/ml	50, 100, 200 µg/dose
Biotilgjengelighet	100%	71-89%**
Virkning etter	Umiddelbart	2-5 min**
Tid til maks effekt	20 min	12-15 min
Varighet/virketid	4-5 timer	1-2 timer
Halveringstid	2-4 timer	3- 4 timer
Ekvivalenstdose	Ca. 10 mg	Ca. 0,1 mg
Alvorlige bivirkninger:		
Respirasjonsdepresjon	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Hypotensjon	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Sedasjon	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Mindre vanlig: $\geq 1/1000$ til $<1/100$)		
*Felleskatalogen		
** Felleskatalogen – Instanyl		

2.3.2 Intranasal administrasjon og rasjonale for valg av fentanyl

Det er to forutsetninger for at et legemiddel skal ha effekt (Park, 2000, s. 42). Legemiddelet må finnes i høy nok konsentrasjon på virkestedet, og det må det kunne binde seg til de tiltenkte reseptorene og gi ønsket effekt. Rasjonale for bruk av INF, sett opp mot IVM, er basert på de farmakologiske egenskapene til Fentanyl og nesehulens anatomi og fysiologi (Lötsch et al., 2013).

I hver nesehule finner vi tre muslingbein som ligger over hverandre, og som bidrar til å øke overflatearealet i nesehulen betraktelig. Nesehulen er kledd med slimhinner, som gir grunnlag for hovedopptaket av medikamenter som går over i det systemiske kretsløpet. Disse er svært godt sirkulert og mottar mer blod per cm³ vev enn muskel-, hjerne- og levervev. En liten andel av arealet øverst i nesehulen, består av lukteepitel med spesialiserte sanseceller som krysser



nesehulen og danner synapser med nervecellene i luktelappen i kraniet. Medikamenter som kommer i kontakt med dette epitelet, kan bli absorbert og levert direkte via de spesialiserte

sansecellene til cerebrospinalvesken og hjernen. Dermed omgås blod-hjerne-barrieren, i motetning til medikamenter som distribueres via det systemiske kretsløpet (Lötsch et al., 2013). Den relativt store og godt sirkulerte slimhinneoverflaten, sammen med muligheten for direkte absorpsjon til sentralnervesystemet, gjør at medikamenter gitt IN, vil kunne ha maksimal innsettende effekt tilsvarende IV (Pires, Fortuna, Alves & Falcão, 2009). Siden absorpsjonen i neseslimhinnen utgjør en barriere (reduserer biotilgjengeligheten), sett opp mot medikamenter som settes rett i det systemiske kretsløpet, er det ofte nødvendig med høyere doser (Lötsch et al., 2013). Dette må imidlertid ses opp mot mengden som gis, da volum over 0,15 ml per nesebor, fører til at deler av medikamentet renner over i svelget, og effekt og nøyaktigheten reduseres (Pires, Fortuna, Alves & Falcão, 2009). Det anbefales derfor at man bruker begge nesebor for å optimalisere absorpsjonen.

Fentanyl egner seg spesielt godt som IN, siden det er svært fettløselig (lipofilt), noe som betyr at det absorberes raskt fra neseslimhinnen, og raskt blir tilgjengelig på virkested. Via lukteepitel kan deler av dosen også ha umiddelbar virkning i sentralnervesystemet. Siden fentanyl er 50-100 ganger mer potent enn morfin, kan man administrere en relativt høy dose, uten at man overskrider volumbegrensningen i hvert nesebor. Tilblanding av ulike hjelpestoffer og pH kan fremme absorpsjonen ytterligere. I figur-3 vises bilde av Innlandets medisinsats for intranasal administrering.



Det er imidlertid forbundet både fordeler og ulemper med administrasjonsformene vi har satt opp mot hverandre, disse er kort listet opp i tabellen under (Dale et al., 2002).

Tabell 2. Fordeler og ulemper ved IV og IN (Caroline, 2014; Rech, Barbas, Chaney, Greenhalgh & Turck, 2017, s. 297)

	IV	IN
Fordeler	Stor nøyaktighet i forhold til dosering. Mulighet for å administrere væske, blodprodukter og andre medikamenter.	Relativt enkelt og raskt å administrere Mindre smertefull prosedyre enn IV. Ingen nål, ingen fare for stikk og smitte.
Ulemper	Smertefullt. Krever erfaring og mer opplæring. Risiko for stikk og smitte. Risiko for infeksjoner.	Volumbegrensning. Krever ofte hyppigere redoseringer. Kan ikke benyttes ved nesetraume, nylig bruk av slimhinesvellende midler. Mindre nøyaktig dosering. Behandler kan bli eksponert av medikamentet hvis det forstøves i omgivelsene.

2.3.3 Bivirkninger

Mange fysiologiske funksjoner påvirkes normalt av kroppens egne endogene opioidsystem, derfor kan opioider gi mange ulike *bivirkninger* (Norrbrink & Lundeberg, 2014). Nordeng et al (2013) deler de inn i hemmende effekter, som kan gi respirasjonsdepresjon, sedasjon (stimulering av kappa-reseptorer) og hemmet hosterefleks; og stimulerende effekter, som kan gi kvalme/oppkast og kontraksjon av pupillene. Park et al (2002, s. 50) skriver mer spesifikt, at den respirasjonshemmende effekten generelt er doseavhengig. Her har fentanyl en sterkere respirasjonshemmende effekt enn morfin (ref.). Generelt er det slik at når dosen økes, blir virkningsprofilen mindre spesifikk, og risikoen for bivirkninger øker (Nordeng & Spigset, 2013, s. 49).

De kardiovaskulære effektene av opioider, herunder lav puls og vasodillasjon med påfølgende blodtrykksfall, er minimale ved terapeutiske doser (Park, 2000, s. 52). Videre ses allergiske reaksjoner på opioider svært sjeldent, men de fleste opioider fører til frigivning av histamin, som kan resultere i vasodillasjon. Manifestasjonen av denne frigjøringen, kan observeres som hudforandringer, utslett og bronkospasmer (Park, 2000, s. 52). Fentanyl fører til minimalt av histaminfrigjøring, noe som kan føre til reduserte bivirkninger, da særlig hypotensjon (Park, 2000, s. 62). *Alvorlige bivirkninger* i forbindelse med opioider, blir i felleskatalogen definert som respirasjonsdepresjon (som kan føre til apné eller respirasjonsstans), sirkulasjonsdepresjon og hypotensjon med påfølgende sjokkutvikling (Felleskatalogen, 2018).

3.0 METODE

I dette kapittelet beskriver vi valg av metode og hvordan studien er gjennomført (Thidemann, 2015, s. 105). Det blir også belyst hvordan de ulike kildene er blitt kritisk vurdert, de blir videre presentert ved hjelp av en litteraturmatrise.

3.1 Valg av metode

Vi har valgt litteraturstudie som metode. Dette er et design som kan være egnet til å besvare vår problemstilling, siden man her samler inn eksisterende kunnskap og forskningslitteratur på en systematisk måte (Dalland, 2017, s. 111). Samtidig gjøres en kritisk vurdering av litteraturen før den tilslutt benyttes i en sammenfatning (Thidemann, 2015, s. 79-80). Med denne metodiske tilnærmingen kan vi bidra til å skaffe leser god forståelse om temaet problemstillingen omhandler (Thidemann, 2015, s. 80).

3.2 Forberedelser til litteratursøket

Fra et tema av interesse, illustrert ved hjelp av det kliniske scenarioet innledningsvis, har vi kommet frem til en avgrenset problemstilling. Denne inneholder kjernespørsmålene «hva» og «hvor mange», noe som gir implikasjoner for hvor vi vil finne forskning som besvarer det vi vil undersøke (Nortvedt et al., 2012, s. 35). Studiedesign som best egner seg til å svare ut disse er randomiserte kontrollerte studier (RCT – effekt) eller tverrsnittstudier og kohortstudier (forekomst/prognose) (Nortvedt et al., 2013, s. 38).

3.2.1 Valg av databaser

Problemstillingen gir også hentydninger til hvilke databaser det er hensiktsmessig å søke i. Vi valgte databasene Medline, Embase, Cinahl og Cochrane Library, siden dette er databaser som inneholder forskning for sykepleie, medisin, biomedisin og andre helsefaglige profesjoner (Thidemann, 2015, s. 85). Databasen Embase ble også valgt som et viktig supplement til Medline, siden denne omhandler farmakologi og toksikologi.

3.2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å tydeliggjøre litteratursøket definerte vi inklusjons- og eksklusjonskriterier, dette gjør søket mer presist i den enkelte database og man kan raskere identifisere relevante studier (Thidemann, 2015, s. 84). Vi ønsket å inkludere studier som omhandlet voksne pasienter (>18år), med akutt smerte forårsaket av sykdom eller skade prehospitalt. Studiene skulle sammenligne INF med IVM, de skulle bruke tilnærmet like måleparametere i forhold til våre to utfallsmål. Samtidig

ønsket vi studier som hadde relativt sammenlignbar dosering, styrke og mengde. I forhold til kjernespørsmålene i problemstillingen, ble RCT-studier, tverrsnittstudier og kohortstudier, med engelsk eller skandinavisk språk valgt ut. Studier som kun omhandlet smertebehandling inhospitalt, ved kroniske smerter og til barn ble ekskludert. Alderen på studiene skulle videre ikke overskride 10 år, med mindre de ble ansett som svært relevante og ikke foreldet.

3.2.3 Operasjonalisering av problemstilling og utvikling av søkestrategi

Problemstillingen ble videre gjort mer presis og søkbar ved hjelp av PICO-skjema, vist i tabell 3 (Thidemann, 2015, s. 86). Her blir det presisert hvem problemstillingen omhandler, hvilke tiltak som blir undersøkt, hva tiltaket sammenlignes med og hvilke utfall som var av interesse. Ett innledende «testsøk» med bruk av hele PICO, resulterte i svært få søk, derfor endte vi med å kun benytte «P» og «I».

Tabell 3. PICO-skjema

P	Voksne pasienter med akutte smerter prehospitalt
I	Intranasal smertelindring med fentanyl
C	Intravenøs smertelindring med Morfin
O	Effektiv analgesi (målt i reduksjon av smertescore og graden av alvorlige bivirkninger)
<i>(P) problem/patient, (I) intervention, (C) comparison, (O) outcome</i>	

Ved hjelp av punktene i PICO har vi videre funnet emneord, disse er presentert i tabell 4. Dette er standardiserte ord som beskriver innhold og hovedtemaer i artikler (Nortvedt et al., 2012, s. 58-59). Disse ble funnet ved hjelp av emneordsystem MeSH og Cinahl headings (Støren, 2013, s. 38).

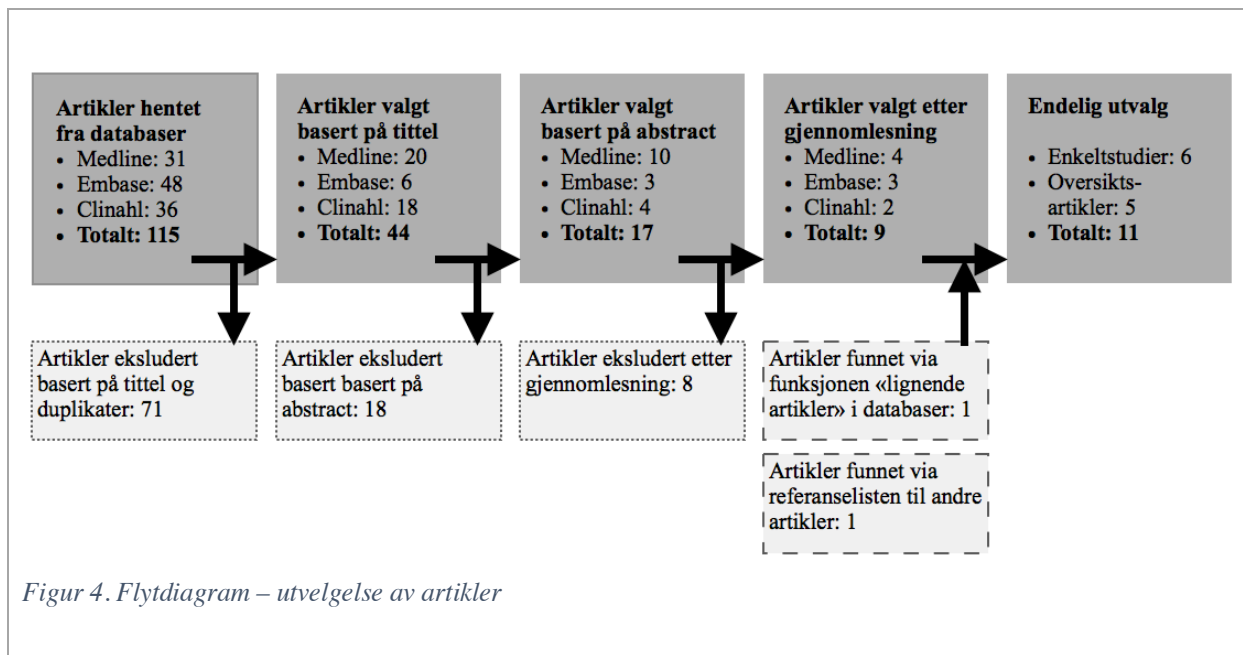
Tabell 4. Emneord og kombinasjon av disse

Acute pain		AND
Emergency medical technicians, paramedic*, allied health personel, Prehospital*, prehospitall*, prehospitall care, emergency medical services, emergency service, ambulance*, out of hospital, emergency medicine, emergency department	OR	
Fentanyl, Instanyl	AND	
Intranasal administration		
*Søkestermer i fritekst		

Som vist over, har emneordene blitt kombinert ved hjelp av «OR» og «AND». Siden kombineringsen med kun «OR» ga utvidede treff av artikler, avgrenset vi dette søkstreffet med «AND» og fikk dermed et funn som var mer håndterlig (Nortvedt et al., 2012, s. 55).

3.3 Gjennomføring av litteratursøket og kvalitetsvurdering av artikler

Som vist i flytdiagrammet under, ga denne strategien oss 115 artikler, fordelt på databasene Medline, Embase og Cinahl. Flere av de samme artiklene var tilgjengelig fra flere databaser, Cochrane Library var siste database vi utførte søk i, denne ga ingen nye funn. De utvalgte artiklene er basert på relevans etter tittel, abstrakt og gjennomlesing av hele artikkelen. Vi endte opp med seks enkeltstudier, en RCT, tre kohortstudier og to tverrsnittstudier.



På grunn av relativt få enkeltstudier som innfridde inklusjonskriteriene ble også fem systematiske oversiktsstudier valgt. Disse omhandlet voksne pasienter, enten prehospitalt eller ved akuttinnlegg, hvor INF ble sammenlignet med IVM. På bachelornivå er det ifølge Aveyard en økende aksept for bruk av informasjon fra ulike metodiske tilnærminger (Thidemann, 2015, s. 97).

Alle de inkluderte studiene er fagfellevurdert, de er på bakgrunn av dette mer kvalitetssikret ettersom de er vurdert av eksperter innenfor samme fagområde (Dalland, 2017, s. 78). Vi har samtidig gjennomført en kvalitetsvurdering ved bruk av egnede sjekklister fra helsebiblioteket,

ut i fra studienes design (Helsebiblioteket, 2016), se vedlegg-1. Dette ble gjort for å fastslå om kildene var sanne og troverdige (Dalland, 2017, s. 67). De utvalgte artiklene er presentert i en litteratormatrise i tabell-5, hvor hovedfunn fra hver studie formidles.

Tabell 5 Litteratormatrise

Første-forfatter, årstall	Metode og design	Utvalg / sample-størrelse	Hovedfunn 1) Effekt: signifikant smertescorereduksjon 2) Alvorlige bivirkninger	Kvalitetsvurdering *	Redegjort for etiske overveielser*
Bailey et al, 2017	Systematisk oversikts-artikkel		1) INF like effektiv som IVM. 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM.	Sterk	Ja
Corrigan et al, 2015	Systematisk oversikts-artikkel		1) INF like effektiv som IVM. 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM.	Middels	Ja
Fleischman et al, 2010	Retrospektiv observasjonsstudie	n = 718	1) IVF samme effekt som IVM. 2) IVF lik sikkerhetsprofil som IVM.	Middels	Ja
Hansen et al, 2012	Systematisk oversikts-artikkel		1) INF like effektiv som IVM. 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM.	Sterk	Ja
Hansen et al, 2013	Systematisk oversikts-artikkel		1) Kan ikke konkludere prehospitalt. 2) Kan ikke konkludere prehospitalt.	Sterk	Ja
Johnston et al, 2010	Retrospektiv kohortestudie	n = 1.024	1) INF effektivt. 2) 2,5% HT, ellers ingen alvorlige bivirkninger.	Middels	Ja
Karlsen et al, 2013	Prospektivt kohortestudie	n = 903	1) INF effektivt. 2) 1,1% HT, ellers ingen alvorlige bivirkninger.	Middels	Ja
Krauss et al, 2014	Prospektivt kohortestudie	n = 500	1) Ikke undersøkt. 2) 4,9% HT, ellers ingen alvorlige bivirkninger.	Middels	Ja
Middelton et al, 2010	Retrospektivt observasjonsstudie	n = 42.844	1) INF effektiv, men mindre effektiv enn IVM. 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM.	Sterk	Ja
Pangiotou et al, 2010	Systematic review		1) INF like effektiv som IVM. 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM.	Sterk	Ja
Richard et al, 2007	RCT	n = 227	1) INF samme effekt som IVM (INF > IVM). 2) Flere alvorlige bivirkninger i INF (18%) vs IVM (7%).	Middels	Ja

(RCT) randomisert kontrollert studie, (n) størrelse på utvalget, (HT) hypotensjon, (>) større effekt enn.
*Kvalitetsvurdering foretatt ved hjelp av Helsebibliotekets sjekklister (Helsebiblioteket, 2016), se vedlegg-1 for utfylte sjekklister.

Oversiktsstudiene er plassert høyere i kunnskapspyramiden enn enkeltstudiene, jo høyere kildene er rangert desto mer kvalitetsvurdert er de (Nortvedt et al., 2012, s. 44). Fordelen med de valgte oversiktsstudiene er at disse sammenfatter resultater fra flere relevante studier etter strenge kvalitets- og utvalgskriterier, og kan med dette trekke konklusjoner (Thidemann, 2015, s. 71). Samtidig kan disse studiene skape et ubalansert forhold av tilgjengelig forskning,

sett at de samme studiene i flere tilfeller er brukt, eller om oppsummeringen kun støtter et bestemt syn (Nortvedt et al., 2012, s. 135).

Enkeltstudiene er det laveste nivået i kunnskapspyramiden og er, i forhold til oversiktsartiklene, originalpublikasjoner som presenterer ny kunnskap (Thidemann, 2015, s. 72). Av disse fant vi kun én RCT-studie som direkte måler effekt av INF. Dette designet er sett på som gullstandarden innen forskning (Thidemann, 2015, s. 73), og randomiseringen kan bidra å sikre utfallsfaktorene i studien. Siden denne ikke var blindet kan dette ha påvirket forsker etter hvordan utfallene er vurdert (Nortvedt et al., 2012, s. 23). Imidlertid kan observasjonsstudier, som tverrsnitt- og kohortstudiene, også gi nyttig kunnskap men er i større grad utsatt for observasjonsskjevhet. Etersom samtlige definerer like kriterier av vitalia for alvorlige bivirkninger (se vedlegg-4), kan dette gjøre utfallsmålene som angår sikkerhet mer troverdige.

3.3.1 Forskningsetikk og etiske overveielser

Dalland definerer forskningsetikk på følgende måte: «forskningsetikk er et område av etikken som har med planlegging, gjennomføring og rapportering av forskning å gjøre, det handler om å ivareta personvernet og sikre troverdigheten av forskningsresultatene» (Dalland, 2017, s. 96).

Medisinsk forskning som involverer mennesker er strengt regulert av både lovverk og etiske forhold i den hensikt å ivareta enkeltindividet. I Norge er det Helseforskningsloven §9 som utdyper dette (Helseforskningsloven, 2008 [hforskn]). Samtlige av våre inkluderte studier har blitt forhåndsgodkjent og vurdert av uavhengige etiske komiteer fra deres egne land. For å ivareta personvernet til forskningsdeltakere er pasientene anonymiserte i studiene.

Ingen av våre studier gjennomførte placebo-kontroll, noe som innebærer at en av forskningsgruppene ikke får et smertelindrende preparat. Dette har med hensikt bidratt å beskytte deltakerne mot unødig skade eller belastning (Dalland, 2017, s. 96). For å sikre enkeltindividets velferd og integritet, har noen studier benyttet seg av «redningsdose» som tilsvarte et annet analgetika som kunne brukes ved utilfredsstillende smertelindring (Dalland, 2017, s. 96).

Ved inntreffende nødsituasjoner, sett i en prehospital sammenheng, kan en tenkes at de involverte anses som sårbare og at det bør utvises en større etisk varsomhet ovenfor disse pasientene (Ruyter, 2014, s. 222). Sterke smerter og behandling med opiater kan i praksis

påvirke deres autonomi og føre til redusert samtykke for deltakelse i forskningen (Ruyter, 2014, s. 225). Etter den Norske Helseforskningsloven §13 skal samtykke være informert, frivillig, uttrykkelig og dokumentert (hforsknl, 2008). Kun én av våre studier oppgir at de har fått verbalt samtykke av deltakerne etter gitt informasjon om behandlingstilbudene. På bakgrunn av Helsinkideklarasjonen (Ruyter, 2014, s. 211) og Helseforskningsloven § 19 er ikke samtykke nødvendig når forskningstiltaket anses som påregnelig nytte for forebyggende behandling (Helseforskningsloven, 2008).

4.0 RESULTAT

I resultatdelen vil det bli gitt en tematisk presentasjon av resultatene fra artiklene (Thidemann, 2015, s. 108). Temaene er listet opp i henhold til utfallsmålene som ble presentert i pkt. 1.2, herunder effekt målt i reduksjon av subjektiv smertescor; og forekomsten av alvorlige bivirkninger. Der hvor det har vært mulig har data blitt sammenstilt grafisk eller i tabell på tvers av studier.

For at effektmålene skal kunne uttrykkes mer presist, vil to statistiske begreper bli benyttet i den løpende teksten, Nortvedt et al (2012) definerer de på følgende måte: *p-verdi* uttrykker hvor sannsynlig det er at en observert sammenheng eller forskjell er reell eller skyldes tilfeldigheter. I medisinsk forskning er det vanlig å bruke $p \leq 0,05$ som grense for å si om resultatet er statistisk signifikant. Et *konfidensintervall* (KI) forteller hvor presist et effektestimater er, et bredt KI angir større feilmargin rundt et estimat enn et smalt.

Tabell-6 sammenstiller utgangsparametere av interesse for enkeltstudiene.

Tabell 6. Utgangsparametere for enkeltstudier

	Snitt transport-tid	Styrke *	Start-dose	Største volum gitt i ett nesebor	Re-dosering hvert (min)	Re-dosering (dose)	Spesifisert bestanddeler i formuleringen	Pre-INF-smertescor
Johnston et al, 2010	I.O.	300 µg/ml	180 µg	0,2 ml	10. min	60 µg	NEI	8,8 (VAS)
Karlsen et al, 2013	30 min	1000 µg/ml **	100 µg	0,1 ml	10. min	100 µg	JA	8,0 (NRS)
Krauss et al, 2009	I.O.	I.O.	5 µg/kg	I.O.	5. min	IO	NEI	8,3 (NRS)
Middelton et al, 2010	33,0 min	300 µg/ml	240 µg	0,3 ml	5. min	60-120 µg	JA	8,4 (NRS)
Richard et al, 2007	27,2 min	300 µg/ml	180 µg	0,3 ml	5. min	180 µg	NEI	8,2 (NRS)
<p><i>I.O.: ikke oppgitt.</i> <i>*Formulering spesialprodusert til det enkelte studiet, administrert vha forstøver-nesestykke og opptrekssprøyte</i> <i>** Instanyl®.</i></p>								

4.1 Reduksjon i subjektiv smertescore

4.1.1 Studier som viser en bedre eller tilsvarende reduksjon i smertescore

En RCT gjennomført i Australia, som omfattet både urbane og rurale områder, konkluderte i første del av sin dataanalyse at INF hadde bedre effekt enn IVM, med henholdsvis en reduksjon i smertescore på 4,22 (95% KI 3,74-4,71) versus 3,57 (95% KI 3,10-4,03) (Rickard et al., 2007). I del to ble det benyttet en annen type statistisk analyse, hvor konklusjonen ble at INF og IVM hadde tilsvarende effekt. De ulike resultatene i delanalysen, ble tilskrevet størrelsen på utvalget, og at fremtidige studier med et større utvalg, mest sannsynlig vil vise at INF har bedre effekt enn IVM.

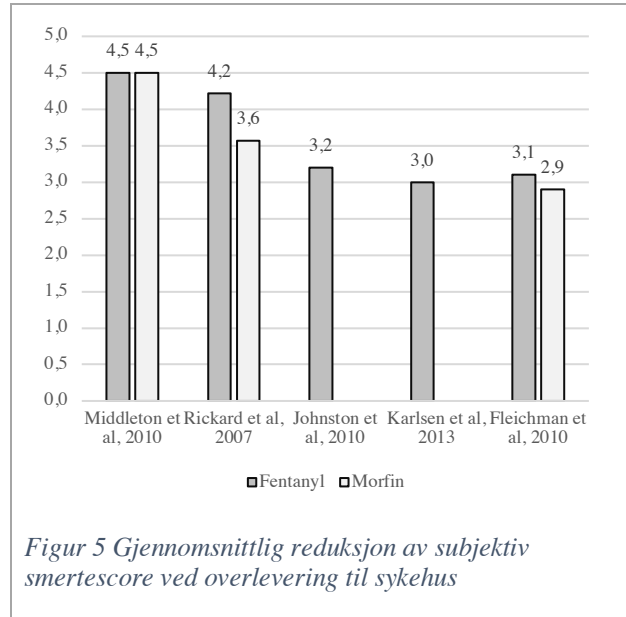
En retrospektiv studie, også gjennomført i Australia, som kun så effekt i forhold til visceral smerte, og fant en gjennomsnittlig reduksjon på 3,2 (95% KI 2,9-3,5) for INF (Johnston, Wilkes, Thompson, Ziman & Brightwell, 2011). En annen retrospektiv studie utført i USA, som omfattet en av verdens største ambulansetjenester, kunne vise til en tilnærmet lik reduksjon i smertescore for fentanyl og morfin, på henholdsvis 3,1 og 2,9; hvor heller ikke forskjellen ble beregnet som statistisk signifikant (Fleischman, Frazer, Daya, Jui & Newgard, 2010). Karlsen et al (2013) en prospektiv kohortestudie, gjennomført i ambulansetjenesten i Danmark, undersøkte effekt og sikkerhet til INF, for å se om dette kunne være et alternativ til 75% av ambulanspersonellet som ikke var autorisert til å gi opiater intravenøst. De fant en gjennomsnittlig reduksjon i smertescore på 3,0 ved overlevering til sykehus.

De systematiske oversiktsstudiene har tatt for seg et bredt spekter av enkeltstudier, både fra det in- og prehospitale, for ulike pasientgrupper og aldre. Bailey et al (2017) og Corrigan et al (2015) evaluerer publisert litteratur for ulike medikamenter gitt intranasalt, og hvorvidt disse kan brukes i akuttmottak eller prehospitalt. De konkluderer med at INF spesifikt, anses som et like trygt og effektivt alternativ som IVM. Corrigan et al (2015) identifiserer samtidig fire avgjørende faktorer for effekten til et medikament gitt intranasalt: minimere barrierer for absorpsjon (fjerne evt slim, blod), redusere volum ved å maksimere konsentrasjonen, maksimerer absorpsjonsarealet til neseslimhinnen ved å fordele dosen mellom begge nesebor, bruke et forstøversystem som maksimerer fordelingen og minimerer tap av medikament i svelg.

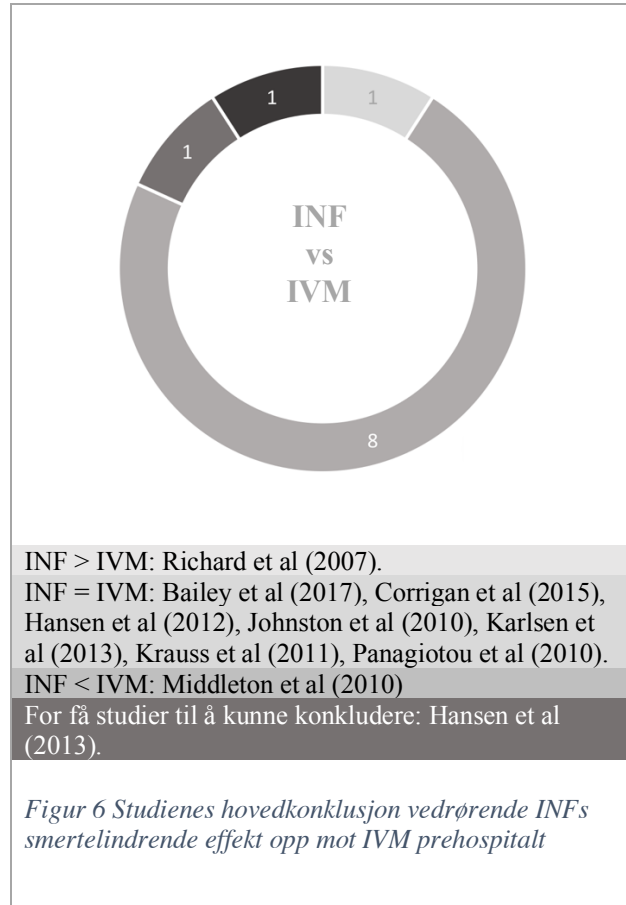
Hansen et al (2012) identifiserte 32 RCT-studier som omhandlet bruk av INF ved akutt smerte, hvorav 16 ble inkludert i den siste analysen. De fant heller ingen signifikant forskjell mellom den smertelindrende effekten til INF og IVM. En større oversiktsstudie som går i dybden på ulike formuleringer av INF og hvilken betydning dette kan ha for biotilgjengelighet og klinisk bruk, konkluderer også med at INF har en tilsvarende analgetisk effekt som IVM. INF blir funnet effektiv ved akutte smerter både hos voksne og barn. Kvaliteter ved formuleringen, herunder graden av fettløselighet, pH, temperatur og tilsetning av hjelpestoff, hadde innvirkning på hvor raskt og hvor mye fentanyl som blir tilgjengelig på virkested.

4.1.2 Studier som viser en lavere reduksjon i smertescore

Middleton et al (2010) viser til en gjennomsnittlig lik reduksjon i smertescore på henholdsvis 4,50 (95% KI 4,4-4,6) for INF mot 4,50 (95% KI 4,5-4,6) for IVM. Videre statistisk analyse, viste imidlertid at IVM hadde en generelt bedre effekt totalt sett ($p = 0,002$). IVM anbefales som førstevalg til behandling av moderate til alvorlige smerter. Det blir videre registrert, at en av fem pasienter, uavhengig av medikament, var utilfredsstillende smertelindret ved overlevering.



Figur 5 Gjennomsnittlig reduksjon av subjektiv smertescore ved overlevering til sykehus



INF > IVM: Richard et al (2007).
 INF = IVM: Bailey et al (2017), Corrigan et al (2015), Hansen et al (2012), Johnston et al (2010), Karlsen et al (2013), Krauss et al (2011), Panagiotou et al (2010).
 INF < IVM: Middleton et al (2010)
 For få studier til å kunne konkludere: Hansen et al (2013).

Figur 6 Studienes hovedkonklusjon vedrørende INFs smertelindrende effekt opp mot IVM prehospitalt

Kort transporttid førte til mindre effektiv analgesi i begge grupper. Transporttider fra 60 – 240 minutter hadde ikke utslag i hverken positiv eller negativ retning.

4.1.3 Studier som ikke finner grunnlag for å kunne konkludere

En større oversiktsstudie fra Danmark, med mål om å evaluere forskning kun utført ved akuttmottak og prehospitalt, fant 12 enkeltstudier som møtte deres inklusjonskriterier (Hansen & Dahl, 2013). De konkluderer med at det er begrenset med studier av god kvalitet for disse spesifikke avdelingene, og anbefaler derfor ikke INF som substitutt eller et tilleggsværktøy for andre opioider før det er gjennomført mer validerende forskning. De etterlyser særlig flere randomiserte studier som er blindet.

4.2 Forekomsten av alvorlige bivirkninger

4.2.1 Studier som viser større forekomst av alvorlige bivirkninger

Rickard et al (2007) viser til at 27% av pasientene behandlet med INF opplevde bivirkninger, sammenlignet med 15% hos IVM-pasienter. Pasienter med mer enn én alvorlig bivirkning var samtidig hyppigere i INF-gruppen (15%) enn IVM-gruppen (7%). I del to av studiens statistiske analyse, fant imidlertid forfatteren ikke denne forskjellen til å være statistisk signifikant ($p = 0,07$). Det ble heller ikke funnet noen signifikant relasjon mellom variabler som kjønn, alder eller sykdom/skade, i forhold til hvem som utviklet alvorlige bivirkninger. Irritasjoner i neseslimhinner, var den hyppigste rapporterte bivirkningen.

4.2.2 Studier som viser tilsvarende forekomst av bivirkninger

Studien til Johnston et al (2010), målte en gjennomsnittlig reduksjon, ved bruk av INF, i systoliske blodtrykket (SBT) på 4,5 mmHg i løpet av de 5 minuttene etter administrasjon, og 11,5 mmHg ved overlevering. Ti pasienter i denne studien hadde et blodtrykkfall hvor SBT <90 mmHg, ingen av disse hadde imidlertid samtidig fall i glasgow coma scale (GCS), eller andre tegn til respiratorisk eller sirkulatorisk krise. Majoriteten av pasientene hadde en endring i SBT mot normalverdier etter administrasjon. Endringer i pulsfrekvens var minimal, og ble ikke beregnet til å være statistisk signifikant. Det ble heller ikke registrert signifikant endring i respirasjonsfrekvens (1,7 resp/min etter 5 minutter, og 2,1 resp/min ved overlevering). INF ble ansett som trygg, sett opp i mot andre opioider brukt prehospitalt.

Krauss et al (2011) fant heller ingen signifikant endring i SBT, og konkluderer med at hovedårsaken til post-fentanyl hypotensjon, var lav utgangsverdi før behandling. De fant videre ingen relasjon mellom utviklingen av post-fentanyl hypotensjon og kjønn, type skade/sykdom,

alder, start dose, total dose gitt eller transporttid. De registrerte videre ingen tilfeller av hypoksi, og ingen signifikant endring i SpO₂ før (98,8%, 95% CI 98,5-98,9) og etter INF administrering (98,6%, 95% CI 98,3-99,0).

Karlsen et al (2013) avdekket 39 ulike typer bivirkninger hos 4% av pasientene som fikk INF. Ingen av disse ble imidlertid kategorisert som alvorlige, det var ikke behov for maske-bagventilering, ingen behov for opioid antagonist eller kvalmestillende. 1% hadde målbar hypotensjon, men kun én av disse hadde subjektive symptomer på dette. Reduksjon i GCS med ett poeng ble registrert hos fem pasienter, men var forbigående.

Oversiktsstudiene til Corrigan et al (2017) og Hansen et al (2012), konkluderer med at INF har samme lave forekomst av bivirkninger som IVM. Bivirkninger som direkte skilte seg mellom intravenøs fentanyl og INF, var begrenset til mild slimhinneirritasjon. Panagiotou et al (2010) kommer også frem til samme konklusjon, og anser INF som godt tolerert, selv for utsatte pasientgrupper eller eldre (>65 år). Bailey et al (2017) sammenliknet sikkerhetsprofilen til flere medikamenter gitt intranasalt, og finner INF spesifikt til å ha lik sikkerhetsprofil som IVM. INF reduserte samtidig behovet for etableringen av intravenøse tilganger.

4.2.3 Studier som ikke finner grunnlag for å kunne konkludere

Oversiktsstudien til Hansen et al (2013), konkluderer på sin side, med at det ikke er tilstrekkelig data for å kunne vurdere hyppigheten av alvorlige bivirkninger for INF prehospitalt. Enkeltstudiene som helhet varierte i for stor grad til at de kunne utføre en meta-analyse. Kun fire studier gjennomført prehospitalt møtte deres inklusjonskriterier.

Tabell 7, sammenstillter og oppsummerer forekomsten av alvorlige bivirkninger, som respirasjonsdepresjon (RD), hypotensjon (HD) og reduksjon i bevissthet / sedasjon (GCS) er hentet ut.

Tabell 7. Forekomst av alvorlige bivirkninger og oppsummerende konklusjon

	Alvorlige bivirkninger			Konklusjon	
	RD (INF vs IVM)	HT (INF vs IVM)	GCS (INF vs IVM)	INF sikker	INF vs IVM
Bailey et al, 2017	=	=	=	Ja	=
Corrigan et al, 2015	=	=	=	Ja	=
Fleischman et al, 2010	0,3% vs 0,6%	1,1% vs 1,7%	0,8% vs 1,1%	Ja	=
Hansen et al, 2012	=	=	=	Ja	=
Hansen et al, 2013	X	X	X	X	X
Johnston et al, 2010	ISE	2,5%	ISE	Ja	=
Karlsen et al, 2013	ISE	1,1%	ISE	Ja	=
Krauss et al, 2011	ISE	4,9%	ISE	Ja	=
Middelton et al, 2010	=	=	=	Ja	=
Pangiotou et al, 2010	ISE	ISE	3,2%	Ja	=
Richard et al, 2007	5,3% vs 3%	7,6% vs 5%	3,8% vs 0%	Ja	Del 1: INF>IVM Del 2: =

RD: respirasjonsdepresjon; HT: hypotensjon; GCS: reduksjon i glasgow coma score; (=): ingen signifikant endring, ingen signifikant forskjell mellom INF og IVM; ISE: ingen signifikant endring i vitalia for INF; X: kan ikke konkludere, mangler tilstrekkelig evidens

5.0 DISKUSJON

I dette kapitlet skal vi diskutere hvordan resultatene svarer på problemstillingen, og hvordan de forholder seg til aktuell teori og forskning (Thidemann, 2015, s. 108). Diskusjonen tar for seg de to utfallsmålene av interesse. Momenter når det kommer til overførbarhet til egen praksis, er samlet under et eget del-kapitel. Kapitlet avrundes med en kritisk vurdering av egen metode benyttet i oppgaven.

5.1 Reduksjon i subjektiv smertescore

5.1.1 Forhold ved medikamentene og administrasjonsformen

Heterogene resultater når det kommer til sammenligningen mellom INF og IVM. I den ene enden av skalaen, finner vi Richard et al (2007), som i del 1 av sine analyser konkluderer med at INF var mer effektiv enn IVM; i den andre enden finner vi Middleton et al (2010) som kommer til den motsatte konklusjonen. Resterende av studiene som sammenlignet INF og IVM, samt oversiktsartiklene, med unntak av Hansen et al (2013) som ikke finner grunnlag for å kunne konkludere, viste til at INF og IVM var like effektive. De ulike resultatene mellom INF- og IVM-gruppen, kan tenkes å tilskrives flere forhold. Det er imidlertid nærliggende å tro at en observert forskjell, i den ene eller andre retningen, i hovedsak skyldes administrasjonsmåten, så lenge man har kalkulert for en lavere biotilgjengelighet for INF, og med dette gitt en høyere dose. Dette siden ekvivalente doser på virkested i praksis skal utøve samme effekt, eller grad av smertereduksjon (Felleskatalogen, 2018).

Til tross for at alle enkeltstudier viser en signifikant reduksjon i smertescore ved bruk av INF, var det variasjon i resultatene mellom studiene. Den gjennomsnittlige reduksjonen varierte fra 3 til 4,5 ved overlevering til sykehus (ref. Figur-5). Det er særlig forhold rundt dose, mengdebegrensning, formulering og tid, som ble avdekket i sammenstillingen av resultater, som kan tenkes å ha innvirkning på variasjonen. Samtidig er det også disse forholdene som gjør det vanskelig å sammenligne studiene på tvers. En interessant observasjon er imidlertid at flere av enkeltstudiene, eksempelvis Middleton et al (2010) og Karlsen et al (2013) foretar direkte sammenligninger med flere av studiene vi har med, uten å nevne ulikhetene i utgangsparametere. Vi erkjenner samtidig at de kan ha hatt tilgang på fullstendig data fra de ulike studiene, noe vi ikke har hatt.

Det første forholdet som kan være årsak til variasjon, er ulikheter i dose og re-doseringsdose. Karlsen et al (2014) og Middleton et al (2010), sto henholdsvis for vårt utvalgs laveste og

høyeste doser (100 µg og 240 µg) og re-doseringsdoser (100 µg og 180 µg). Samtidig har de vårt utvalgs laveste og høyeste reduksjon i subjektiv smertescore (3,0 og 4,5). Det kan med dette virke som resultatene demonstrerer en økende dose-effekt-relasjon, hvor vi i figur-5 har rangert studiene etter størrelsen på doser er benyttet. Fra teorikapittelet ser vi at ønsket effekt er avhengig av at det er høy nok konsentrasjon av medikamentet på virkestedet, og at dette blant annet avhenger av at medikamentet blir gitt med en tilstrekkelig høy dose. Dette må imidlertid ses opp mot undernevnte forhold som kan tenkes å gi en rekke begrensninger.

Nesens anatomi, mengden og egenskaper ved formuleringen som er brukt, kan gi begrensninger for tilgjengelig dose på virkestedet. Kun en av enkeltstudiene beskriver hvilken formulering de har brukt. Lötsch et al (2013) poengterer at formuleringen, eksempelvis bruk av hjelpestoff og pH påvirke hvor mye av medikamentet som blir absorbert av neseslimhinnen. Derimot påpeker Pires et al (2009) at det også er avdekket en variabilitet i biotilgjengelighet mellom individer opp mot 20%, og belyser med dette at det ikke kun er medikamentets formulering, men også forhold ved den enkeltes slimhinne eller reseptorer ved virkested.

Erfaringer fra pilotprosjektet i Innlandet, tjener videre som et godt eksempel for å belyse dosestyrke og mengdebegrensning. De benytter seg av en formulering som er tiltenkt intravenøs administrasjon (50 µg/ml), og som dermed ikke er designet for optimalt opptak i neseslimhinnen (Gedde-Dahl, 2018; SI-HF, 2016). De erfarer med dette at det ofte for voksne, er behov for tilleggsmedisinering intravenøst (Fjose, 2018). Samtidig belyser dette eksemplet forhold ved flere av våre enkeltstudier. Nesehulen og slimhinnene i hvert nesebor, vil ved volum over 0,15 ml bli oversaturet (Lötsch et al., 2013), og risikoen for at deler av dosen renner i svelget og magen er da sannsynlig. For at Innlandet skal kunne gi en enkeltdose på eksempelvis 100 µg, i henhold til anbefalingene til (SI-HF, 2016), er de avhengig av å stykke opp 2 ml eller overskride volumbegrensningen i nesen og med dette satse på at det meste av mengden absorberes. Enkeltstudiene i denne oppgaven benyttet høyere konsentrasjon/styrke, slik at volumet man administrerer kunne begrenses. Det var imidlertid kun studien til Karlsen et al (2013), som overholdt anbefalt mengde per nesebor, resterende tillot mengder på opp mot 0,2 til 0,3 per nesebor. Man kan dermed anta, at deler av dosene ender i svelget, noe som kan ha gitt unøyaktig dosering og dermed virket inn på utfallsmålene. At konsentrasjonen blir høyere og mengden mindre, er ikke kun fordelaktig, generelt er dette forbundet med høyere risiko for feildosering og større sannsynlighet for lokale bivirkninger som slimhinneirritasjon (Lötsch et al., 2013; Nordeng & Spigset, 2013, s. 49).

Bruk av INF resulterte i hyppigere re-doseringer og bruk av «redningsdose» enn i IVM-gruppen. Richard et al (2007) viser til at pasientene i INF-gruppen mottok andre og tredje dose betydelig tidligere enn IVM-gruppen. Dette kan ses i sammenheng med fentanyls relativt kortere virkningstid sammenlignet med morfin (Felleskatalogen, 2018). For å opprettholde en tilstrekkelig konsentrasjon på virkested, er man derfor avhengig av hyppigere re-doseringer. Som eksemplet ved Innlandet poengterte, registrerte også Richard et al (2007) og Middleton et al (2010), en hyppigere bruk av «rednings-dose» (intravenøs opioid) utenom studieprotokollen for INF-gruppen. Behovet for relativt hyppige re-doseringer kan tenkes å komme i konflikt med andre oppgaver under transport- eller behandlingsløpet. Videre kan uoppmerksomhet i forhold til revurderinger av smerteintensitet etter første dose, føre til påfølgende suboptimal smertelindring. En faktor, som kan tenkes å ha en sammenheng med dette, er *transporttid*. Det er naturlig å tenke at kort transporttid til sykehus både kunne føre til at medikamentet ikke hadde fått full virkning, eller at man i større grad unnlater å bruke tid på smertelindring og heller prioriterer transport. Richard et al (2007) og Middleton et al (2010) fant at kort transporttid, ikke overraskende, var assosiert med mindre effektiv analgesi, uavhengig av intervensjonsgruppe. Man kan også snu på det, og tenke seg at forlenget transporttid kanskje kunne bidra til redusert analgesi, ved at man ikke er påpasselig med å re-dosere eller revurdere underveis. Det ble imidlertid ikke funnet noen økt risiko for dette med transporttider opp til fire timer (Middleton et al., 2010).

Selv om muligheten for å gi medikamenter både intranasalt og intravenøst, i form av «redningsdose» var tilstede, viser flere av enkeltstudiene at over 20% av pasientene, ikke var tilfredsstillende smertelindret ved overlevering (Fleischman et al., 2010; Johnston et al., 2011; Middleton et al., 2010). Dette er i overensstemmelse med det generelle funnet i oversiktsartiklene, samt studier det ble vist til under (punkt 3.3), hvor oppgavens faglige relevans ble begrunnet. En betydelig andel pasienter prehospitalt blir med dette utilfredsstillende smertelindret uavhengig av medikament eller administrasjonsform som er tilgjengelig. Vi erkjenner derfor at det ligger andre variabler til grunn, enn våre to utfallsmål og sammenligningen mellom to spesifikke medikamenter.

5.1.2 *Forhold utenfor medikamentet og administrasjonsformen*

Det kan samtidig være forhold utenfor selve medikamentene eller administrasjonsformen, som kan være bidragsytende for forskjellen mellom de to gruppene. Alle enkeltstudiene var avhengige av observasjoner og målinger foretatt av ambulanspersonell. Det at det blir innført

nye prosedyrer eller det man deltar i en studie, kan være kilde til at målinger over- eller underrapporteres. Samtidig kan dette bidra til at man blir særlig oppmerksom eller påvirket til å lete etter det som er av interesse (bekreftelsesbias) (Bordens & Abbott, 2014, s. 6). Behandleren kan med dette ha en forutinntatthet om en av medikamentene, som er med på å farge vurderingen og innrapporteringen. Videre kan også det å delta i en studie, eller innføringen av en ny metode, føre til mer aggressiv bruk og re-dosering, og med dette gi en kunstig effekt. To av studiene kunne eksempelvis vise til hyppigere re-dosering for INF, mest sannsynlig skyldes dette fentanyls kortere virketid, men overnevnte kunne også ha hatt en mindre innvirkning. Graden av rapportert smertereduksjon i INF- og IVM-gruppen kan også ha blitt påvirket av måten behandler presenterer eller bruker de ulike smertegraderinssystemene på. I hovedsak ble det benyttet en numerisk skala, men en av studiene (Johnston et al., 2011) benyttet visuell skala. Den numeriske skalaen har blitt validert for forskning, mens den visuelle skalaen har blitt mindre studert (Bijur, Latimer & Gallagher, 2003).

På den andre siden kan man tenke seg at ulikheter mellom pasientgruppene kan ha bidratt til variasjon i redusert smertescore. Et av enkeltstudiene skiller seg ut, ved at de kun har benyttet INF på viscerale smerter (Johnston et al., 2011). Resterende studier benyttet INF i alle tilfeller hvor de ellers ville ha brukt IVM. Dette kan settes i sammenheng med en oversiktsartikkel, primært med in-hospital data, hvor de konkluderer at INF var mindre effektiv mot viscerale smerter, med en gjennomsnittlig reduksjon på 3 mot 4 ved traumeutløste smerter (Giamberardino, 2005). Man kan derfor tenke seg at pasienter som havner i en av disse to smertekategoriene, kan være fysiologisk ulike hverandre, og dermed gi opphav til variasjon.

Montréal-deklarasjonen nevnt under pkt. 1.5, peker på mangelen av kunnskap om vurdering og behandling av smerte som en av hovedårsakene til utilfredsstillende smertelindring blant alle helseprofesjoner (IASP, 2010). En kilde til variasjon kan derfor også tenkes å komme av at behandleren i de ulike studiene, hadde varierende kunnskapsnivå. Karlsen et al (2013) benyttet eksempelvis «EMT», som svarer til det mest grunnleggende nivået, mens Rickard et al (2007) benyttet videreutdannede paramedics. Variasjon kan også oppstå ved at studiene i ulik grad oppgir hvorvidt eller i hvilket omfang det er gjennomført noen opplæring før INF ble implementert.

5.2 Forekomst av alvorlige bivirkninger

Forekomsten av alvorlige bivirkninger som respirasjonsdepresjon og hypotensjon, virker ikke å forekomme i betydelig grad. Med unntak av én av våre studier, ble det konkludert med at INF hadde en tilsvarende sikkerhetsprofil som IVM, og at andelen alvorlige bivirkninger var lav. Richard et al (2007) hadde den høyeste forekomsten av alvorlige bivirkninger i begge grupper, og del 1 av analysen tydet samtidig på at andelen var dobbelt så stor for INF. Del 2 av analysen fant imidlertid ikke dette til å være statistisk signifikant. En interessant observasjon, er at flere av de andre studiene brukte, del 1 av denne analyse for å argumentere for høyere forekomst av bivirkninger ved bruk av INF. En av disse er oversiktsartikkelen til Hansen et al (2013), som bruker dette resultatet som bakgrunn i en argumentasjonsrekke for en usikker sikkerhetsprofil. Fra teoridelen så vi at forekomsten av bivirkninger til dels var avhengig av dose, særlig når det kom til respirasjonsdepresjon, hvor fentanyl anses å ha en sterkere respirasjonshemmende effekt enn morfin (Felleskatalogen, 2018). Ingen av enkeltstudiene viser imidlertid en betydelig effekt på respirasjonen. Beregninger for intravenøs fentanyl, tilsier at man helst ikke skal overskride enkeltdoser på 200 µg, og at doser på >300 µg brukes i forbindelse med anestesi og krever bag-maske-ventilering av pasienten (eMC, 2017). Selv enkeltdoser på 240 µg med påfølgende re-dosering på 120 µg, virket ikke å gi betydelige bivirkninger. Dette viser igjen at betydelige mengder går tapt når volumbegrensningen i nesen overskrides.

Manglende målinger kan ha ført til underrapportering av respirasjonsdepresjon. På den andre siden, kan det tenkes at utilfredsstillende respirasjon ikke er blitt avdekket, grunnet målemetoden som er benyttet. De fleste enkeltstudier baserte seg kun på telling av respirasjonsfrekvens. Kun tre av enkeltstudiene benyttet rutinemessig saturasjons- og endetidal CO₂-måler på alle pasienter i studien (Fleischman et al., 2010; Karlsen, Pedersen, Trautner, Dahl & Hansen, 2014; Krauss, Shah, Shah & Thomas, 2011). Krauss et al (2011), skriver blant annet at EtCO₂ er en mer sensitiv indikator for å anslå mild-moderat respirasjonsdepresjon. Det kan med dette tenkes at en andel pasienter, som hadde en tilnærmet normal respirasjonsfrekvens, allikevel hadde unormale verdier i forhold til oksygenmetning.

Pasientens underliggende sykdom og vitale parametere før intervensjon, var utslagsgivende for forekomsten av bivirkninger. Til tross for at ingen av studiene registrerte en betydelig andel alvorlige bivirkninger, var det allikevel variasjon. Richard et al (2007) finner det sannsynlig at kun 25% av de alvorlige bivirkningene, kunne settes i sammenheng med medikamentet alene; og at det heller var den medisinske bakenforliggende årsaken som var grunn i eksempelvis

hypotensjon. Fleischman et al (2010) og Krauss et al (2011), fant blant annet at den sterkeste indikatoren for post-fentanyl-hypotensjon, var lavt SBT før administrasjon.

5.3 Betydning for prehospital praksis

Spørsmålet om hvorvidt våre resultater er overførbare til prehospital praksis er sentralt. Som diskutert så langt er det en rekke forhold ved studiene, som både kan ha ført til variasjon i resultatene, men som også gjør det vanskelig å sammenligne de på tvers. Dette er også konklusjonen til mange av oversiktsartiklene, og som er noe bakgrunnen for at de ikke har foretatt en metaanalyse, men heller gjør kvalitative sammenligninger.

Til tross for ulikheter blant studiene, er det flere "prehospitale enkeltstudier" som konkluderer med at INF har tilsvarende effekt og lik sikkerhetsprofil som IVM; enn det er studier som kommer frem til at INF er et dårligere alternativ, eller ikke er egnet prehospitalt. Selv ved varierende dosering, formulering og mengde gitt i hvert nesebor vises det til at INF har signifikant smertelindrende effekt. Oversiktsartiklene som samtidig også baserer seg på "inhospitale enkeltstudier", dog fra svært smale pasientgrupper, kommer til samme konklusjon. Det var imidlertid svært få sammenlignende studier prehospitalt, ytterligere forskning er derfor nødvendig for å fullt ut validere bruken. På den andre siden kan INF tenkes å inngå i et smertebehandlingshierarki, som gir pasienter hvor etablering av venøs tilgang ikke er mulig, et tilbud. Dersom ytterligere forskning skulle vise at INF gir en dårligere reduksjon av smertescore enn IVM, kan man spørre seg om dette allikevel kan veies opp ved at INF kan administreres raskere enn IVM. I følge beregninger til Rickard et al (2007), kan det være snakk om at så mange som 20% som ikke får et reelt tilbud der hvor det ikke er mulig å etablere IV for hurtigvirkende analgesi.

Betydningen av INFs formulering, herunder styrke og bruk av hjelpestoffer som fremmer absorpsjon, samt begrensninger i mengden som kan administreres for hver dose, er avgjørende for at INF skal ha tilsiktet effekt. Eksempelet fra pilotprosjektet i Innlandet, ble brukt for å belyse dette, hvor formuleringen, styrke og mengde ikke var optimal for intranasal bruk.

Fra et rent pasientperspektiv, men også i forhold til de juridiske rammene om kravet til øyeblikkelig hjelp og forsvarlighet, som nevnt i pkt. 2.1, kan det være uetisk å ikke tilby pasienten et alternativt tilbud til smertelindring, når dette finnes. Samtidig vil det å etablere prøveprosjekter, eller implementere INF-tilbud i noen helseforetak men ikke andre, gjør at

befolkningen i Norge får ulike behandlingstilbud. På den andre siden er pilotering en nødvendighet for å kunne kartlegge hvorvidt et tilbud er egnet, før det tilbys som standard.

En viktig betraktning er at selv om enkeltstudiene viser til en statistisk signifikans i smertescore reduksjon i både INF- og IVM-gruppa, så trenger ikke det å bety at et resultat har betydning i praksis (Nortvedt & Spigeset, 2014, s. 118). En smertescore-reduksjon på 3 poeng, trenger ikke nødvendigvis ikke å korrelere med pasientens oppfatning av tilfredsstillende analgesi.

5.4 Kritikk av egen metode

Vi benyttet litteraturstudie som metode i denne oppgaven, noe som betyr at problemstillingen er besvart ved hjelp av allerede eksisterende forskning. Det kan derfor tenkes at ny forskning har blitt publisert i løpet av vårt arbeid med oppgaven. Samtidig har metoden belyst problemstillingen på en god måte, ved å gi en oversikt over hva som eksisterer av forskning prehospitalt. Det viste seg å være få sammenlignende studier og variasjonen mellom disse gjorde det utfordrende å overføre resultatene til praksis. Vi har imidlertid ikke forespurt de ulike artikkelforfatterne om fullstendig test- og analyse data, noe som eksempelvis kunne gitt svar på hvilke formuleringer som var brukt.

Søkeprosessen kan videre ha satt begrensninger ved at andre kombinasjoner av emneord kunne gitt andre resultater. Vi valgte imidlertid mange ulike emneord og gikk relativt bredt ut ved å kun begrense oss til pasient/populasjon og intervensjon i PICO-skjema. Dette for å fange opp flest mulig studier av interesse, også de som ligger i grensefeltet til vår problemstilling. Bekreftelsesbias eller det å ha en forutinntatthet, kan også ha påvirket hvilke data vi aktivt søkte etter, hva vi la merke til og hvordan vi tolket resultatene. Ved å ha hatt en bevisst holdning til dette og ved å gjennomføre en systematisk litteraturstudie med etterprøvbare steg, har vi forsøkt å veie opp mot dette.

Som nevnt i avgrensning av oppgaven pkt 1.4, erkjenner vi at vi kun har sett på og belyst en liten del av kriteriene for hva som er et effektivt og sikkert medikament. Dette medfører naturlig nok at vi ikke fanger opp problemet i sin fulle bredde. For å belyse dette kan vi se på begrepet «effektivt alternativ» som blir brukt i avgrensningen av problemstillingen, dette kan utledes ved hjelp av WHO's rasjonale for valg og sammenligning av medikamenter (WHO, 1994). Her blir valg mellom ulike medikamenter blant annet basert på effektivitet (farmakokinetikk og -dynamikk), sikkerhet (bivirkninger og toksisitet), egnethet (interaksjoner, fysiologisk og patofysiologiske status til pasienten, legemiddelets formulering) og kostnad (innkjøp,

tilgjengelighet, holdbarhet). Det er med dette svært mange andre forhold som tas i betrakning når man sammenligner to ulike behandlingsalternativer.

6.0 AVSLUTNING

Utilfredsstillende behandling av smerte er et reelt problem prehospitalt, tall fra Richard et al (2007) kan tyde på at en betydelig andel pasienter med akutt smerte kunne hatt nytte av et alternativ, der hvor etablering av intravenøs tilgang ikke er mulig. Så vidt oss bekjent, er det per dags dato kun ambulansetjenesten i Innlandet som har et prøveprosjekt med ikke-invasiv hurtigvirkende analgesi i Norge.

Majoriteten av våre inkluderte studier konkluderer med at intranasal fentanyl har tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil som intravenøs morfin. På den andre siden er det i skrivende stund svært få studier som har blitt gjennomført prehospitalt, og de varierer i så stor grad at det er utfordrende å sammenligne dem på tvers. Oversiktsartiklene vi har tatt med generaliserer samtidig på bakgrunn av studier som hovedsakelig er utført på barn, voksne med spesifikke sykdommer eller post-operative pasienter som tilleggsmediseres med andre legemidler. Mer forskning ses derfor nødvendig, for å validere bruk av intranasal fentanyl prehospitalt, særlig blindede RCT'er blir etterlyst. Pågående datainnsamling fra Innlandet kan samtidig gi grunnlag for videre forskning hvor Norske forhold er retningsgivende.

Siden de fleste studiene pre- og inhospitalt viser at intranasal fentanyl har en evne til å redusere moderat til alvorlig smerte, er det som belyst, en rekke etiske, moralske og juridiske betraktninger som muligens forsvarer implementeringen av intranasal fentanyl i et smertebehandlingshierarki. Dette kan gi pasienter et reelt tilbud de gangene intravenøs tilgang ikke er mulig.

Det velkjente sitatet innledningsvis i oppgaven: "stundom helbrede, ofte lindre og alltid trøste", gir noen avsluttende betraktninger om temaet. De rent farmakologiske aspektene og forholdene rundt det tekniske ved administreringen, er kun en liten del av paramedics rolle i smertebehandlingen. Det kreves at man innehar en nødvendig kompetanse, slik at man både evner å oppdage pasientens lidelse, samt evner å utføre tiltak og handlinger som verner om pasientens integritet. Dette innebærer også at man forstår det komplekse samspillet som utarter seg mellom smertens nevrofysiologiske uttrykk, som vår oppgave har omhandlet, men også det psykososiale. Dette to gjensidige aspekter av samme virkelighet.

REFERANSER

- Akuttmedisinforskriften. (2015). *Forskrift om krav til og organisering av kommunal legevaktordning, ambulansetjeneste, medisinsk nødmeldetjeneste mv.* Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-03-20-231?q=akuttmedisin>
- Bielecki, T. (2013). *Legemiddelhåndtering* (7. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Bijur, P. E., Latimer, C. T. & Gallagher, E. J. (2003). Validation of a Verbally Administered Numerical Rating Scale of Acute Pain for Use in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine*, 10(4), 390-392. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb01355.x
- Bordens, K. & Abbott, B. (2014). *Research design and methods*. New York: McGraw-Hill
- Borland, M. L., Clark, L. J. & Esson, A. (2008). Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. *Emergency Medicine Australasia*, 20(6), 515-520. doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01138.x
- Bounes, V., Barniol, C., Minville, V., Houze-Cerfon, C.-H. & Ducassé, J. L. (2011). Predictors of pain relief and adverse events in patients receiving opioids in a prehospital setting. *American Journal of Emergency Medicine*, 29(5), 512-517. doi: 10.1016/j.ajem.2009.12.005
- Caroline, N. L. (2014). *Nancy Caroline - emergency care in the streets* (7th ed. utg.). Bridgewater: Jones and Bartlett.
- Dale, O., Hjortkjær, R. & Kharasch, E. D. (2002). Nasal administration of opioids for pain management in adults (Vol. 46, s. 759-770). Oxford, UK.
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (Metode og oppgaveskriving for studenter, 6. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- DNLf. (2009). Den norske legeforening: Retningslinjer for smertebehandling. Hentet 18.05. 2018 fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/anestesiologi/retningslinjer-for-smertebehandling>
- Dæhlen, L., Solberg, S. & Holien, S. (2015). *En kunnskapsbasert fagprosedyre på administrering av intranasal fentanyl intrahospitalt og prehospitalt* (Fagprosedyre). Høgskolen i Gjøvik, Helsebiblioteket.no. Hentet fra https://brage.bibsys.no/xmlui/bitstream/handle/11250/285327/LED%C3%A6hlen_SHolien_SSolberg_2015.pdf?sequence=1
- eMC. (2017). The electronic Medicines Compendium: Fentanyl citrate. Hentet 10.05. 2018 fra <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6617/smpc>
- Felleskatalogen. (2018). Fentanyl citrat. Hentet 05.05. 2018 fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/leptanal-janssen-560894>

- Fjose, L. O. (2018, 16.05.). Ekspertuttalelse: medisinsk ansvarlig og anestesioverlege Sykehuset Innlandet - INF-bruk prehospitalt.
- Fleischman, R. J., Frazer, D. G., Daya, M., Jui, J. & Newgard, C. D. (2010). Effectiveness and Safety of Fentanyl Compared with Morphine for Out-of-Hospital Analgesia. *Prehospital Emergency Care*, 2010, Vol.14(2), p.167-175, 14(2), 167-175. doi: 10.3109/10903120903572301
- Forskrift om legemiddelhåndtering. (2008). *Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp*. Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-04-03-320?q=legemiddelh%C3%A5ndtering>
- Friesgaard, K. D., Nikolajsen, L., Giebner, M., Rasmussen, C. H., Riddervold, I. S., Kirkegaard, H. & Christensen, E. F. (2016). Efficacy and safety of intravenous fentanyl administered by ambulance personnel. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(4), 537-543. doi: 10.1111/aas.12662
- Gausche-Hill, M., Brown, K. M., Oliver, Z. J., Sasson, C., Dayan, P. S., Eschmann, N. M., . . . Lang, E. S. (2014). An Evidence-based Guideline for Prehospital Analgesia in Trauma. *Prehospital Emergency Care*, 18, 25-34. doi: 10.3109/10903127.2013.844873
- Gedde-Dahl, A. (2018). Ekspertuttalelse - Farmasøyt.
- Giamberardino, M. (2005). Visceral pain. Hentet 13.05 2018 fra https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU05-6_1390263870315_22.pdf
- Hansen, M. & Dahl, J. (2013). Limited evidence for intranasal fentanyl in the emergency department and the prehospital setting--a systematic review. *Danish medical journal*, 60(1), A4563.
- Helse- og omsorgstjenesteloven. (2011). *Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m.* Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30>
- Helsebiblioteket. (2016). Sjekklistene. Hentet 21.03. 2018 fra <http://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistene>
- Helseforskningsloven. (2008). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning*. Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44?q=helseforskningsloven>
- Helsepersonelloven. (1999). *Lov om helsepersonell m.v.* Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64?q=helsepersonell>
- IASP. (1994). International Association for the Study of Pain: Taxonomy - Pain terms. Hentet 23.03. 2018 fra <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
- IASP. (2010). Declaration of Montreal: Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right Hentet 14.05 2018 fra <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>

- Johnston, S., Wilkes, G. J., Thompson, J. A., Ziman, M. & Brightwell, R. (2011). Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service. *Emergency Medicine Journal*, 28(1), 57. doi: 10.1136/emj.2009.078717
- Kanowitz, A., Dunn, T. M., Kanowitz, E. M., Dunn, W. W. & Vanbuskirk, K. (2006). Safety and Effectiveness of Fentanyl Administration for Prehospital Pain Management. *Prehospital Emergency Care*, 2006, Vol.10(1), p.1-7, 10(1), 1-7. doi: 10.1080/10903120500373264
- Karlsen, A. P. H., Pedersen, D. M. B., Trautner, S., Dahl, J. B. & Hansen, M. S. (2014). Safety of Intranasal Fentanyl in the Out-of-Hospital Setting: A Prospective Observational Study. *Annals of Emergency Medicine*, 63(6), 699-703. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.10.025
- Krauss, W. C., Shah, S., Shah, S. & Thomas, S. H. (2011). Fentanyl in the Out-of-Hospital Setting: Variables Associated with Hypotension and Hypoxemia. *Journal of Emergency Medicine*, 40(2), 182-187. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.02.009
- Lötsch, J., Walter, C., Parnham, M., Oertel, B. & Geisslinger, G. (2013). Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(1), 23-36. doi: 10.1007/s40262-012-0016-7
- McLean, S. A., Maio, R. F. & Domeier, R. M. (2002). The epidemiology of pain in the prehospital setting. *Prehospital Emergency Care*, 6(4), 402-405.
- Middleton, P. M., Simpson, P. M., Sinclair, G., Dobbins, T. A., Math, B. & Bendall, J. C. (2010). Effectiveness of Morphine, Fentanyl, and Methoxyflurane in the Prehospital Setting. *Prehospital Emergency Care*, 2010, Vol.14(4), p.439-447, 14(4), 439-447. doi: 10.3109/10903127.2010.497896
- NAKOS. (2016). Nasjonal Kompetansetjeneste for Prehospital Akuttmedisin: Prossedyresamling - medisinsk operative manualer. Hentet 20.03. 2018 fra <https://www.nakos.no/course/view.php?id=45>
- Nordby, H. (2014). *Samhandling i prehospitalt arbeid* (2. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Nordeng, H. M. E. & Spigset, O. (2013). *Legemidler og bruken av dem* (37°C, 2. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Norrbrink, C. & Lundeberg, T. (2014). *Om smärta : ett fysiologiskt perspektiv* (2. oppl. utg.). Lund: Studentlitteratur.
- Norsk barnesmerteforening. (2010). NRS og verbal skala. Hentet 20.04. 2018 fra <http://www.norskbarnesmerteforening.no/smertevurderingsverkt%C3%B8y-kategori/nrs-og-vas>
- Norsk legemiddelhandbok. (2016a). Ekvivalenstetiske doser av opioidanalgetika. Hentet 25.05. 2018 fra <http://legemiddelhandboka.no/legemidler/80005>

- Norsk legemiddelhåndbok. (2016b). Sterke opioidagonister. Hentet 05.05. 2018 fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/79260?expand=1>
- Nortvedt, P. (2018). *Smerte : fenomen og etikk*. Oslo: Gyldendal.
- OsloMet. (2015a). Programplan for Prehospitalt arbeid - paramedic. Hentet 12.05. 2018 fra <http://www.hioa.no/Studier-og-kurs/HF/Bachelor/Prehospitalt-arbeid-paramedic/Programplaner-for-tidligere-kull/Programplan-for-Prehospitalt-arbeid-paramedic-2015>
- OsloMet. (2015b). Viktig informasjon for søkere til bachelor i prehospitalt arbeid - paramedic. Hentet 14.05. 2018 fra <http://www.hioa.no/Studier-og-kurs/HF/Bachelor/Prehospitalt-arbeid-paramedic/Viktig-informasjon-for-soekere-til-bachelor-i-prehospitalt-arbeid-paramedic>
- OUS-HF. (2012). Medisinsk operativ manual. Hentet 02.05. 2018 fra <https://www.nakos.no/mod/resource/view.php?id=658>
- Paech, M., Bloor, M. & Schug, S. (2012). New formulations of fentanyl for acute pain management. *Drugs Today*, 119-132. doi: <https://dx-doi-org.ezproxy.hioa.no/10.1358/dot.2012.48.2.1745275>
- Pandharipande, P. & McGran, S. (2018). Pain control in the critically ill adult patient. Hentet 18.05. 2018 fra https://www.uptodate.com/contents/pain-control-in-the-critically-ill-adult-patient?search=pain&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
- Park, G. (2000). *The management of acute pain* (Oxford medical publications, 2nd ed. utg.). Oxford: Oxford University Press.
- Pasient- og brukerrettighetsloven. (1999). *Lov om pasient- og brukerrettigheter*. Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63?q=pasient%20og%20bruker>
- Pires, A., Fortuna, A., Alves, G. & Falcao, A. (2009). Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 12, 288-311. doi: 10.18433/J3NC79
- Pires, A., Fortuna, A., Alves, G. & Falcão, A. (2009). Intranasal drug delivery: how, why and what for? *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 12(3), 288. doi: 10.18433/J3NC79
- Preiser, J. C., Ichai, C., Orban, J. C., Groeneveld, A. B. J. & Hardman, J. G. (2014). Metabolic response to the stress of critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, 113(6), 945-954. doi: 10.1093/bja/aeu187
- Rech, M. A., Barbas, B., Chaney, W., Greenhalgh, E. & Turck, C. (2017). When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. *Annals of Emergency Medicine*, 70(2), 203-211. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.02.015

- Ricard-Hibon, A., Chollet, C., Saada, S., Loridant, B. & Marty, J. (1999). A Quality Control Program for Acute Pain Management in Out-of- Hospital Critical Care Medicine. *Annals of Emergency Medicine*, 34(6), 738-744. doi: 10.1016/S0196-0644(99)70099-5
- Rickard, C., Meara, P., McGrail, M., Garner, D., McLean, A. & Le Lievre, P. (2007). A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *American Journal of Emergency Medicine*, 25(8), 911-917. doi: 10.1016/j.ajem.2007.02.027
- Ruyter, K. W. (2014). *Medisinsk og helsefaglig etikk* (3. utg. utg.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Sand, O. (2014). *Menneskets fysiologi* (2. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Shutterstock. (2016). Arkivbilde-ID: 68111974, Medicine for a cold - a spray for a nose. Hentet fra <https://www.shutterstock.com/image-photo/medicine-cold-spray-nose-68111974>
- SI-HF. (2016). Medisinsk operativ manual. Hentet 19.05. 2018 fra https://www.nakos.no/pluginfile.php/5022/mod_resource/content/1/Innlandet/MOM_SI_V7.pdf
- Spesialisthelsetjenesteloven. (1999). Lov om spesialisthelsetjenesten. Hentet fra https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-61#KAPITTEL_1
- Støren, I. (2013). *Bare søk! : praktisk veiledning i å gjennomføre litteraturstudie* (2. utg. utg.). Oslo: Cappelen Damm.
- Thidemann, I.-J. (2015). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter : den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving*. Oslo: Universitetsforlaget.
- WHO. (1994). Guide to Good Prescribing - A Practical Manual. Hentet 11.05. 2018 fra <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip23e/4.3.4.html>
- WHO. (2012). WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Hentet 10.05. 2018 fra WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses
- Wikimedia Commons. (2016). Hentet 18.05. 2018 fra https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Figure_36_03_01.jpg
- Winther, F. & Førde, R. (2017). Medisinsk etikk. I Store medisinske leksikon. Hentet 20.05. 2018 fra https://sml.snl.no/medisinsk_etikk
- Yrkesetiske retningslinjer. (2016). Yrkesetiske retningslinjer for ambulanspersonell. Hentet 5.05. 2018 fra <https://delta.no/yrke/ambulansforbundet/yrkesetiske-retningslinjer-for-ambulanspersonell>
- Årsrapport Helse Midt-Norge. (2016). Årsrapport 2016 Ambulansetjenesten i Midt-Norge. Hentet 20.04. 2018 fra <https://helse-midt.no/Documents/2017/%C3%85rsrapport%20Fellesfunksjonen%20Ambulansetjenesten%20i%20Midt-Norge%202016.pdf>

VEDLEGG**Vedlegg 1: Sjekkliste for kvalitetsvurdering**

Hentet fra Helsebiblioteket (2016)

RCT

	Studie: Richard et al., 2007	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med studien klart formulert?	x		
2	Ble deltakerne tilfeldig fordelt på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindet?			x
4	Var gruppene like ved starten av studien?	x		
5	Ble gruppene behandlet likt, bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	x		
6	Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien, og ble evt frafall tatt hensyn til i analysen?	x		
7	Hva er resultatene?	Effekt VRS: INF 4.22 (3.74-4.71), IVM 3.57 (3.10-4.03) Alvorlige bivirkninger: INF 18%, IVM 7%		
8	Hvor presise er resultatene?	P-verdi = ikke signifikant		
9	Kan resultatene overføres til praksis?	x	x	
10	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
11	Veier fordelene opp for ulemper og kostander?			x

Kohorte

	Studie: Fleischman et al., 2010	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med studien klart formulert?	x		
2	Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?		x	
3	Ble eksponeringen presist målt?	x		
4	Ble utfallet presist målt?	x		
5	Forvekslingsfaktorer:			
	a) Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	x		
	b) Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?		x	
6	Oppfølging			
	a) Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	x		
	b) Ble personene fulgt opp lenge nok?		x	
	Er resultatene til å stole på?			
7	Hva er resultatene og hvor presise er de?	1) IVF lik effekt som IVM 2) IVF lik sikkerhetsprofil som IVM		
8				
9	Tror du på resultatene?		x	
10	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
11	Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater fra annen forskning?	x		

	Studie: Johnston et al., 2010	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med studien klart formulert?	x		
2	Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble eksponeringen presist målt?	x		
4	Ble utfallet presist målt?	x		
5	Forvekslingsfaktorer:			
	Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?		x	
	Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	x		
6	Oppfølging			
	Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?		x	
	Ble personene fulgt opp lenge nok?		x	
	Er resultatene til å stole på?			
7	Hva er resultatene og hvor presise er de?	1) INF effektivt 2) 2,5% HT, ellers ingen alvorlige bivirkninger		
8				
9	Tror du på resultatene?	ja		
10	Kan resultatene overføres til praksis?		x	
11	Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater fra annen forskning?			x

	Studie: Karlsen et al., 2013	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med studien klart formulert?	x		
2	Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?		x	
3	Ble eksponeringen presist målt?	x		
4	Ble utfallet presist målt?	x		
5	Forvekslingsfaktorer:			
	Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	x		
	Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?		x	
6	Oppfølging			
	Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	x		
	Ble personene fulgt opp lenge nok?		x	
	Er resultatene til å stole på?			
7	Hva er resultatene og hvor presise er de?	1) INF effektivt 2) ingen alvorlige bivirkninger		
8				
9	Tror du på resultatene?	x		
10	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
11	Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater fra annen forskning?			x

	Studie: Krauss et al., 2014	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med studien klart formulert?	x		
2	Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble eksponeringen presist målt?	x		
4	Ble utfallet presist målt?	x		
5	Forvekslingsfaktorer:			
	Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?		x	
	Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?		x	
6	Oppfølging			
	Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	x		
	Ble personene fulgt opp lenge nok?		x	
	Er resultatene til å stole på?			
7	Hva er resultatene og hvor presise er de?	1) effekt ikke undersøkt 2) 4,9% HT, ellers ingen alvorlige bivirkninger		
8				
9	Tror du på resultatene?	x		
10	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
11	Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater fra annen forskning?	x		

	Studie: Middleton et al., 2010	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med studien klart formulert?	x		
2	Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble eksponeringen presist målt?	x		
4	Ble utfallet presist målt?	x		
5	Forvekslingsfaktorer:			
	Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?	x		
	Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	x		
6	Oppfølging			
	Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?	x		
	Ble personene fulgt opp lenge nok?		x	
	Er resultatene til å stole på?			
7	Hva er resultatene og hvor presise er de?	1) INF effektiv, men mindre effektivt enn IVM 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM		
8				
9	Tror du på resultatene?	x		
10	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
11	Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater fra annen forskning?	x		

Oversiktsartikler

	Studie: Bailey et al., 2017	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?	x		
4	Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert?	x		
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	Ingen metaanalyse		
	Er resultatene til å stole på?			
6	Hva var resultatene og hvor presise var de?	1) INF like effektivt som IVM 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM		
7				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostander?			x

	Studie: Corrigan et al., 2015	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?		x	
4	Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert?		x	
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	Ingen metaanalyse		
	Er resultatene til å stole på?			
6	Hva var resultatene og hvor presise var de?	1) INF like effektivt som IVM 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM		
7				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostander?			x

	Studie: Hansen et al., 2012	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?	x		
4	Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert?	x		
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	Ingen metaanalyse		
	Er resultatene til å stole på?			
6	Hva var resultatene og hvor presise var de?	1) INF like effektivt som IVM 2) INF lik sikkerhetsprofil som IVM		
7				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostander?			x

	Studie: Hansen et al., 2013	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?		x	
4	Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert?	x		
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	Ingen metaanalyse		
	Er resultatene til å stole på?			
6	Hva var resultatene og hvor presise var de?	1) kan ikke konkludere effekt prehospitalt 2) kan ikke konkludere sikkerhet prehospitalt		
7				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?		x	
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostander?			x

	Studie: Pangiotou et al., 2010	JA	UKLART	NEI
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?	x		
4	Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert?	x		
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	Ingen metaanalyse		
	Er resultatene til å stole på?			
6	Hva var resultatene og hvor presise var de?	1) INF like effektivt som IVM 2)INF lik sikkerhetsprofil som IVM		
7				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostander?			x

Vedlegg 2: prosedyre INF, ambulansetjenesten i Innlandet

(SI-HF, 2015)

IN smertebehandling med Fentanyl, Kun trinn 3.	
Indikasjoner	Smertestillende behandling ved skader hvor pasienten ikke har intravenøs tilgang. Frakturer, dislokasjoner, brannskader eller andre skadesmerter.
Kontra-Indikasjoner	Skader i nese/kraftig neseblødning. Kjent overfølsomhet mot opiat. Graviditet.
Forsiktighet	Forsiktighet til pasienter med respirasjonsinsuffisiens, koronarsykdom, akutt abdomen, ruset pasient, nedsatt bevissthet, hodeskade.
Medikament	Fentanyl 50 mikrogram (µg)/ml
Administrering	IN (Intranasalt)
Dosering	<p><i>Dosering barn:</i> Første dose 1,5 µg/kg IN (fordeles i begge nesebor 0,25 – 0,5 ml). Andre dose kan gis etter 10 minutter ved behov. Ved ytterligere behov for smertestillende, vurder Ketamin IN (konferer AMK lege)</p> <p><i>Dosering voksne:</i> Første dose 1,5 µg/kg IN (fordeles i begge nesebor 0,25 – 0,5 ml) Andre dose kan gis etter 10 minutter ved behov. Ved ytterligere behov for smertestillende, vurder Ketamin IN (konferer AMK lege)</p> <p>Doseringstabell etter vekt for barn og voksne på neste side.</p>
Bivirkninger	Kvalme/brekninger/oppkast, hypotensjon, hypertensjon, bradykardi og sedasjon.
Konsultasjon	Konferer med AMK lege ved barn under 30 kg. Ved ytterligere behov for smertestillende, vurder Ketamin IN (konferer AMK lege)
Merknad	Behandling av Fentanyl overdose: Oksygen, assistert ventilasjon ved behov, Nalokson ved respirasjonssvikt (konferer med AMK lege hvis du har tid)

Vedlegg 3: Glasgow coma score

(MOM, 2015)

Glasgow Coma Scale:		
Øyeåpning	4	Spontant
	3	Kun på oppfordring
	2	Kun ved smerte
	1	Ingen
Tale	5	Orientert tale
	4	Desorientert tale
	3	Kun med enkeltord
	2	Kun med lyder
	1	Ingen
Beste motoriske respons	6	Normale bevegelser
	5	Måltrettet avverge ved smerte
	4	Tilbaketrekking ved smerte
	3	Bøyebevegelse ved smerte
	2	Strekkebevegelse ved smerte
	1	Ingen

Vedlegg 4: Vitale parameter som definerte utfallsmålet «alvorlige bivirkninger» hos enkeltstudiene

Vitale tegn	Nedre grense	Øvre grense
Systolisk blodtrykk (mmHg)	<90 (hypotensjon)	>180 (hypertensjon)
Pulsfrekvens (per min)	<60 (bradikardi)	>100 (takykardi)
Respirasjonsfrekvens (per min)	<8 (bradypne)	>24 (takypne)
Glasgow coma score	<15	