

Masteroppgave

Masterstudium i anestesisykepleie

Mai 2021

Konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes

En systematisk oversikt

Kandidatnavn: Grete Høybakken
Thomas Radich[†]

Emnekode: MANES5900_V21
Antall ord i artikkel: 4616
Antall ord i kappen: 3521

Fakultet for helsevitenskap
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY
STORBYUNIVERSITETET

**Konsekvenser for forlikeligheten når propofol
og remifentanil blandes.
En systematisk oversikt**

**Compatibility Issues as A Consequence of
Mixing Propofol and Remifentanil
A Systematic Review**

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	- 4 -
SAMMENDRAG	- 5 -
ABSTRACT	- 6 -
ARTIKKEL	- 7 -
<i>Sammendrag</i>	- 9 -
<i>Abstract</i>	- 10 -
<i>Bakgrunn</i>	- 11 -
<i>Hensikt</i>	- 14 -
<i>Metode</i>	- 14 -
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	- 14 -
Søkestrategi	- 14 -
Seleksjon og vurdering	- 15 -
Analyse og sammenstilling av data	- 15 -
<i>Resultat</i>	- 16 -
<i>Diskusjon</i>	- 18 -
Overførbarhet av resultater til klinisk praksis.....	- 18 -
Styrker og svakheter ved laboratoriestudier.....	- 22 -
Diskusjon av denne studiens metode	- 23 -
<i>Konklusjon</i>	- 23 -
Implikasjoner for praksis og videre forskning	- 24 -
<i>Referanser</i>	- 25 -
<i>Figur 1: Flytskjema for utvelgelse og inklusjon av studier</i>	- 27 -
<i>Tabell 1: Forlikelighetstabell 2018</i>	- 28 -
<i>Tabell 2: Kvalitetsvurdering av inkluderte studier</i>	- 29 -
<i>Tabell 3: Tabell over inkluderte studier</i>	- 30 -
<i>Tabell 4: Forlikelighet/uforlikelighet ved ulike ratioer av propofol-remifentanil ved T0</i> -	41 -
KAPPE	- 43 -
1.0 Introduksjon	- 44 -
1.1 Problemstilling	- 44 -
2.0 Teoretiske aspekter	- 45 -
2.1 Legemiddelinteraksjoner.....	- 45 -

2.2 Forlikelighet	- 45 -
3.0 Anestesisykepleierens funksjon og ansvar	- 46 -
4.0 Metodiske aspekter	- 48 -
4.1 Valg av metode	- 48 -
4.2 Styrker og svakheter	- 49 -
4.2.1 Søkestrategien	- 50 -
4.2.2 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier	- 51 -
4.3 Kildekritikk	- 53 -
5.0 Etske betraktninger	- 54 -
5.1 Etske betraktninger rundt de inkluderte studiene	- 54 -
5.2 Etske betraktninger til anestesisykepleieren	- 55 -
6.0 Oppsummering	- 56 -
Referanser	- 57 -
Vedlegg 1: Søkestrategi	- 59 -
Vedlegg 2: Forfatterveiledning til Inspira	- 61 -

FORORD

Til minne om Thomas Radich, delt førsteforfatter, som valgte å forlate oss alt for tidlig og før vi rakk å bli ferdig med masteroppgaven. Du var faglig dyktig, pliktoppfyllende, omsorgsfull, grundig og reflektert- et forbilde for alle anestesisykepleiere. Du vil bli savnet.

Denne besvarelsen representerer avslutningen av vårt masterstudium i anestesisykepleie ved OsloMet. Vårt valg av tema for besvarelsen er utradisjonelt, men i våre øyne relevant for oss som anestesisykepleiere. Skriveprosessen har vært krevende og læringskurven bratt.

Takk til

- hovedveileder Alfild Dihle for tett og god oppfølging, verdifull veiledning, konstruktive tilbakemeldinger, oppmuntring og gode diskusjoner underveis. Og en spesielt stor takk for støtten og omsorgen du viste etter Thomas sin bortgang.
- biveileder og farmasøyt Ellen Hagesæther for viktig kunnskap om farmasøytisk formuleringsteknologi, konstruktive tilbakemeldinger, gode diskusjoner og innspill underveis.
- bibliotekar Linn Kristine Kristensen ved OsloMet for hjelp med litteratursøket, søkestrategien og valg av databaser.
- anestesisykepleierne Astrid Arnesen Hug & Anna Alfamirova, anestesilegene Kristoffer Hennem & Berit H. Munkeby og radiolog Einar Hopp for konstruktive tilbakemeldinger, tips, korrekturlesning og gode diskusjoner.
- anestesisykepleier Victor Micu for godt samarbeid med prosjektbeskrivelsen

På vegne av Thomas ønsker jeg å rette en stor takk til hans sønn Jordan (1 år) og kona Mariann for støtte, motivasjon, avkobling og glede i en strevsom periode med full jobb ved Lovisenberg Diakonale Sykehus, endret arbeidssituasjon grunnet covid-19 og ferdigstillelse av masteroppgaven. Dere betydde mye for Thomas.

Ta vare på hverandre!

Oslo, mai 2021

Grete Høybakken

SAMMENDRAG

Bakgrunn, hensikt og problemstilling: Anestesisykepleiere gir daglig generell anestesi til pasienter ved å administrere propofol og remifentanil sammen gjennom samme intravenøse inngang. Propofol og remifentanil har vært ansett som forlikelig, men på bakgrunn av laboratorieforsøk er ikke kombinasjonen forlikelig i alle konsentrasjoner. I januar 2018 endret Oslo Universitetssykehus sin forlikelighetstabell, en tabell som hjelper helsepersonell å avgjøre om ulike legemidler kan administreres gjennom samme intravenøse inngang. Hensikten er å identifisere, vurdere og sammenfatte kunnskapen som finnes om forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes. Problemstillingen er konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes.

Metode: Et systematisk litteratursøk i databasene Embase, Medline, Chinal, Scopus, ScienceDirect, Micromedex (helsebiblioteket) og Lexicomp (UpToDate). Inklusjonskriteriene var; propofol og remifentanil sammen, farmasøytiske interaksjoner, forlikelighet, kvantitative design, enkeltstudier, engelsk & skandinavisk språk og dyreforsøk.

Resultat: Syv laboratoriestudier er inkludert. De har sett på kjemisk forlikelighet som nedbrytning av legemidler så konsentrasjonen faller, fysisk forlikelighet som dråpeaggregering, eller begge deler. De fire studiene som undersøkte kjemisk forlikelighet, viste et lite motstridende funn. Tre av de fire fant forlikelighet, mens en fant uforlikelighet. Uforlikeligheten hang sammen med konsentrasjon og oppbevaring. De seks studiene som undersøkte fysisk forlikelighet, viste motstridende funn. Tre studier fant forlikelighet, to studier fant uforlikelighet, og en studie fant at konsentrasjon og blandingsratioer var avgjørende for forlikeligheten.

Konklusjon: Oversiktsartikkelen er med på å vise konsekvensene når propofol og remifentanil blandes *in vitro* i laboratorieforsøk, i motsetning til *in vivo* i levende organismer. De inkluderte laboratoriestudiene er gjennomført med ulike metoder, og har ikke klart å komme fram til en entydig konklusjon angående konsekvenser når propofol og remifentanil blandes.

Nøkkelord: Emulsjon, forlikelighet, propofol, remifentanil

ABSTRACT

Background, objective and research question: Nurse anesthetists administer anesthesia on a daily basis using propofol and remifentanyl together in a single intravenous line. Propofol and remifentanyl have been considered compatible, but results from laboratory studies showed that they cannot be combined at all concentrations. In January 2018 Oslo University Hospital changed their compatibility chart, a guide for health care professionals to help decide if different drugs can be administered through the same intravenous line. The aim is to identify, evaluate and summarize the science of compatibility when mixing propofol and remifentanyl. The research question is to find if there are compatibility issues when mixing propofol and remifentanyl.

Method: A structured search was performed in Embase, Medline, China, Scopus, ScienceDirect, Micromedex (helsebiblioteket.no) and Lexicomp (UpToDate). The inclusion criteria were propofol and remifentanyl, pharmaceutical interactions, compatibility, quantitative design, individual studies, English & Scandinavian languages and animal experiments.

Results: Seven laboratory studies were included. These looked at chemical compatibility, such as degradation of drugs causing the concentration to fall, physical compatibility such as droplet aggregation, or both. The four studies investigating chemical compatibility, showed some contradictory results. Three out of four found compatibility, but one found incompatibility. The incompatibility was connected to concentration and storage. The six studies investigating physical compatibility showed contradictory results. Three studies found compatibility, two studies found incompatibility, and one study found that concentration and mixing ratios were crucial for compatibility.

Conclusion: This study shows the consequences when mixing propofol and remifentanyl *in vitro* in laboratory experiments, in opposed to *in vivo* in living organisms. The studies included have been carried out using different methods, and were not able to reach a clear conclusion regarding the consequences when mixing propofol and remifentanyl.

Keywords: Emulsion, compatibility, propofol, remifentanyl

ARTIKKEL

Konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes.

Antall ord: 4616

Antall figurer og tabeller: 1 figur og 4 tabeller

Kontaktpersoner:

Grete Høybakken, anestesisykepleier, master i anestesisykepleie

Oslo Universitetssykehus

Postadresse: Kirkeveien 166, 0450 Oslo

OsloMet – storbyuniversitetet

Institutt for sykepleie og helsefremmende arbeid, Studiested Pilestredet

Postboks 4 St. Olavs plass, 0130 Oslo

Telefon: +47 41337930

Epost: g.hoybakken@gmail.com

* Delt førsteforfatter

Thomas Radich[†], anestesisykepleier, master i anestesisykepleie

Lovisenberg Diakonale Sykehus

* Delt førsteforfatter

Artikkelmanuskript

Følg brev til redaktør **Ann-Chatrin Leonardsen**

Oslo, 17. mai 2021

Vi tillater oss herved å sende inn manuskriptet «konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes» til Inspira- Tidsskrift for anesthesi-, operasjon- og intensivsykepleiere. Forfattere er Grete Høybakken og Thomas Radich. Manuskriptet er på 4616 ord og har totalt 5 figurer og tabeller.

Artikkelen er sluttresultat av mastergradsstudiet vårt i anesthesisykepleie ved OsloMet-storbyuniversitetet. Oversiktsartikkelen vil bidra til økt kunnskap om forlikelighet mellom propofol og remifentanil når de administreres sammen.

Resultatene er ikke tidligere publisert.

Ingen interessekonflikter er identifisert.

Med vennlig hilsen

Grete Høybakken

Spireaveien 12B

0580 Oslo

g.hoybakken@gmail.com

Tlf: +47 413 37 930

Thomas Radich[†]

Sammendrag

Bakgrunn: Oslo Universitetssykehus har utarbeidet en forlikelighetstabell som skal hjelpe helsepersonell å avgjøre om ulike legemidler kan gå gjennom samme intravenøse inngang. Propofol og remifentanil har vært ansett som forlikelege, men på bakgrunn av laboratorieforsøk er ikke kombinasjonen forlikeleg i alle konsentrasjoner og Oslo Universitetssykehus endret tabellen i januar 2018.

Hensikt: Hensikten med studien var å identifisere, vurdere og sammenfatte den kunnskapen som finnes om forlikeleghe mellom propofol og remifentanil når de blandes.

Metode: En systematisk oversikt med litteratursøk i databasene Embase, Medline, Cinahl, Scopus, ScienceDirect, Micromedex (helsebiblioteket) og Lexicomp (UpToDate) ble gjennomført.

Resultater: Syv laboratoriestudier ble inkludert. Alle studiene har sett på kjemisk forlikeleghe som nedbrytning av legemidler så konsentrasjonen faller, fysisk forlikeleghe som dråpeaggregering, eller begge deler. De fire studiene som undersøkte kjemisk forlikeleghe, viste et lite motstridende funn. Tre av de fire studiene fant forlikeleghe, mens en fant uforlikeleghe. Uforlikelegheten hang sammen med konsentrasjon og oppbevaring. De seks studiene som undersøkte fysisk forlikeleghe, viste motstridende funn. Tre av studiene fant forlikeleghe, to av studiene fant uforlikeleghe, og en studie fant at konsentrasjon og blandingsratioer var avgjørende for forlikelegheten.

Konklusjon: Denne oversiktsartikkelen er med på å vise konsekvensene når propofol og remifentanil blandes *in vitro* i laboratorieforsøk, i motsetning til *in vivo* i levende organismer. De inkluderte laboratoriestudiene er gjennomført med ulike metoder, og har ikke klart å komme fram til en entydig konklusjon angående konsekvenser ved å blande propofol og remifentanil.

Nøkkelord: Emulsjon, forlikeleghe, propofol, remifentanil

Abstract

Background: Oslo University Hospital have developed a compatibility chart, a guide for health care professionals to help decide if different drugs can be administered through the same intravenous line. Propofol and remifentanil have been considered compatible, but results from laboratory studies showed that they cannot be combined at all concentrations, and Oslo University Hospital changed their compatibility chart in January 2018.

Purpose: The aim was to identify, evaluate and summarize the science of compatibility when mixing propofol and remifentanil.

Method: A systematic review with a structured search were performed in Embase, Medline, Chinal, Scopus, ScienceDirect, Micromedex (helsebiblioteket.no) and Lexicomp (UpToDate).

Results: Seven laboratory studies were included. These looked at chemical compatibility, such as degradation of drugs causing the concentration to fall, physical compatibility such as droplet aggregation, or both. The four studies investigating chemical compatibility, showed some contradictory results. Three out of four found compatibility, but one found incompatibility. The incompatibility was connected to concentration and storage. The six studies investigating physical compatibility showed contradictory results. Three studies found compatibility, two studies found incompatibility, and one study found that concentration and mixing ratios were crucial for compatibility.

Conclusion: This study shows the consequences when mixing propofol and remifentanil *in vitro* in laboratory experiments, in opposed to *in vivo* in living organisms. The studies included have been carried out using different methods, and were not able to reach a clear conclusion regarding the consequences when mixing propofol and remifentanil.

Keywords: Emulsion, compatibility, propofol, remifentanil

Bakgrunn

Helse- og omsorgsdepartementet har utarbeidet Legemiddelhåndteringsforskriften, hvor formålet er å sikre riktig og god legemiddelhåndtering. Forskriftens §4 omhandler virksomhetsleders ansvar for at legemiddelhåndteringen i virksomheten utføres forsvarlig. Forskriftens §7 omtaler krav til istandgjøring og utdeling, deriblant at helsepersonell skal sørge for at legemidler gis på riktig måte (1).

I Helsepersonelloven (2), Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere (3) og Norsk standard for anestesi (4) står det blant annet at anestesisykepleierne skal handle faglig forsvarlig og omsorgsfullt, utføre sitt arbeid etter gjeldende forskrifter og retningslinjer, samt håndtere og administrere ulike legemidler. I tillegg står det at anestesisykepleiere skal inneha avansert kunnskap om blant annet farmakologi for å kunne gjennomføre generell anestesi selvstendig til friske pasienter (ASA 1 og 2) og i team sammen med anestesilege til mer komplekse pasienter (ASA 3 og 4) (3, 4).

Propofol og remifentanil gis sammen når generell anestesi skal gjennomføres med total intravenøs anestesi (TIVA). Propofol er et korttidsvirkende anestetikum i form av en olje-i-vann-emulsjon (lipidemulsjon) med pH 7-8,5 (5, 6). Remifentanil er et korttidsvirkende analgetikum i pulverform til utblanding med pH 2,5-3,5 (7). TIVA administreres i hovedsak gjennom ferdige TIVA-sett, et ferdigprodusert infusjonssett med to eller flere treveiskraner der flere legemidler kan administreres igjennom samme intravenøse inngang (iv-inngang).

I United States Pharmacopeia (USP) (8) står følgende om legemidler som administreres intravenøst i form av lipidemulsjoner (forfatterens oversettelse): størrelsen på oljedråpene er viktig og store oljedråper (> 5µm) kan bli fanget i lungene. For å bestemme hvorvidt en emulsjon er trygg å administrere intravenøst er det viktig å bestemme gjennomsnittlig dråpestørrelse og hvordan dråpestørrelsen fordeler seg rundt gjennomsnittet. Hvor mange store dråper en emulsjon inneholder er spesielt viktig i forhold til infusjonssikkerheten. En viktig måleenhet for dette er “percentage of fat residing in globules larger than 5 µm” (PFAT₅) (8, 9).

En fettemboli defineres under *fat embolism syndrome* (FES) (10) på UpToDate som oljedråper som er til stede i lungesirkulasjonen. Det skjer en hendelse hvor fett slippes ut i sirkulasjonen og kan resultere i respiratoriske- og sirkulatoriskesyntomer. FES er et sjeldent

klinisk syndrom som oftest er traumerelatert, som ortopediske traumer hvor beinmarg som har et høyt innhold av fett slippes ut i sirkulasjonen. Det finnes også ikke-traume relaterte årsaker, eksempelvis lipidbaserte infusjoner. Patogenesen til fettemboli er ukjent, men det er to teorier som nevnes; mekanisk og biokjemisk. Lipid-baserte infusjoner tilhører den biokjemiske teorien. En teori basert på at nedbrytningsprodukter av sirkulerende fett kan virke toksisk og skape betennelse (10).

Farmasøytiske interaksjoner kan føre til at de fysiske-kjemiske egenskapene til legemidler endres. Slike interaksjoner kan oppstå når to eller flere legemidler blandes *in vitro* (11). *In vitro* betyr “i glass”, det vil si i laboratoriet, utenom organismen. Ved *in vitro*-undersøkelser studerer man prosesser i reagensglass, glass eller petriskåler (12).

I Oslo Universitetssykehus (OUS) sin e-Håndbok finnes alle interne prosedyrer og andre styrende dokumenter kategorisert som nivå 1 og nivå 2. Nivå 1 er overordnede og felles for hele sykehuset, mens nivå 2 gjelder den enkelte klinikk og avdeling (13). *Forlikelighet av infusjoner* er nivå 1 retningslinje ved OUS, utarbeidet av farmasøytter (14). Retningslinjen skal sikre at kun fysiske og kjemiske forlikeleg legemidler og infusjonsvæsker infunderes i samme iv-inngang. Legemidlene og infusjonsvæskene retningslinjen omhandler, er de som omtales i forlikelighetstabellen som ligger vedlagt retningslinjen. Forlikelighetstabellen til OUS ble sist endret januar 2018 (15). En av endringene som ble gjort var at remifentanil og propofol ikke lenger var ansett som forlikeleg i alle konsentrasjoner, “krysset” som indikerte at legemidlene var forlikeleg i forlikelighetstabellen fra 2012 var fjernet i forlikelighetstabellen fra 2018 (tabell 1). I preparatomtalen til remifentanil (Ultiva) punkt 6.2 står det at remifentanil ikke må rekonstitueres, fortynnes eller blandes i samme oppløsning som eksempelvis propofol (7).

Vennligst plasser tabell 1 her.

Tafur-Betancourt et al. (11) publiserte i 2017 en artikkel om ulike typer interaksjoner. De konkluderer med at kunnskap om ulike interaksjoner kan bidra til en tryggere administrering av generell anestesi. En av interaksjonene som omtales er farmasøytiske interaksjoner, hvor forfatterne trekker fram kombinasjonen propofol og remifentanil som et eksempel. Forlikelighetstabellen Tafur-Betancourt et al. utarbeidet i sin artikkel viser at de ikke kan konkludere om kombinasjonen er forlikeleg eller ikke.

I 2018 publiserte Lao et al. (16) en oversiktsartikkel hvor de skriver at å blande legemidler som er uforlikelige, kan få alvorlige konsekvenser for pasienten, konsekvenser som terapeutisk svikt eller mikroembolier. Dette gjelder uforlikelige legemidler generelt, ikke propofol og remifentanil spesielt. I oversiktsartikkelen har Lao et al. utformet en forlikelighetstabell hvor blant annet propofol og remifentanil ble vurdert som uforlikelige.

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell (RELIS) har ved to ulike anledninger mottatt spørsmål fra farmasøyter rundt forlikeligheten mellom propofol og remifentanil gitt på samme y-sett, i 2012 til RELIS Sør-Øst og i 2018 til RELIS Nord-Norge. I 2012 var konklusjonen at det manglet studier angående stabilitetsdata for propofol og remifentanil gitt i samme y-sett, men at det fantes laboratoriestudier som kunne påvise rask dråpeaggregering (flere dråper koblet sammen) med bruk av mikroskop. Fordi dråpeaggregering kunne påvises umiddelbart etter blanding var RELIS sin vurdering at det samme ikke kunne utelukkes å skje i y-sett (17). I 2018 viser RELIS til flere punkter når de igjen konkluderte med at remifentanil og propofol ikke bør blandes. For i tillegg til studien de henviste til i 2012, viste RELIS nå til en nyere studie som også konkluderte med risiko for dråpeaggregering med risiko for embolisering. De viste også til preparatomtalen til remifentanil hvor det står at remifentanil ikke bør blandes med propofol (18).

For å vurdere forlikelighet og mulige interaksjoner mellom legemidler bruker farmasøytene oppslagsverk som blant annet Lexicomp og Micromedex. Et enkelt søk på propofol og remifentanil i Lexicomp, tilgjengelig via UpToDate, gir et oransje resultat med bokstaven D. Et resultat som indikerer at modifisering av behandlingen må vurderes (19). Et tilsvarende søk i Micromedex, tilgjengelig via helsebiblioteket, viser en gul varseltrekant med beskjed om å utvise varsomhet (20).

En oppsummerende forskningsartikkel om forlikelighet mellom kun propofol og remifentanil vil gjøre det enklere for anestesisykepleiere å orientere om temaet. Anestesisykepleiere skal kunne respondere på situasjoner hvor pasientsikkerheten kan være truet, som ved samtidig administrering av flere legemidler gjennom samme iv-inngang. Da er kunnskap om forlikelighet helt avgjørende. Dersom anestesisykepleierne skal kunne håndtere, klargjøre og administrere flere legemidler til pasienten samtidig, må vi ha avansert kunnskap om farmasøytiske problemstillinger dersom vi skal utføre dette korrekt (3).

Hensikt

Hensikten med artikkelen var å identifisere, vurdere og sammenfatte den kunnskapen som finnes om forlikeligheten mellom propofol og remifentanil umiddelbart etter at de blandes. Artikkelen vil søke svar på problemstillingen: «Konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes.»

Metode

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Folkehelseinstituttets anbefaling for gjennomføring av oppsummering av forskning (21) er benyttet som rammeverk for denne systematiske oversikten. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (22) er brukt som rapporteringsverktøy. For å velge ut relevante studier til denne systematiske oversikten ble det utformet inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Inklusjonskriteriene var; propofol og remifentanil sammen, farmasøytiske interaksjoner, forlikelighet, kvantitative design, enkeltstudier, engelsk & skandinavisk språk og dyreforsøk.

Eksklusjonskriteriene var; farmakokinetiske interaksjoner, farmakodynamiske intraksjoner, hemodynamikk, anestesydybde med BIS og oversiktsartikler.

Søkestrategi

Første søk ble gjort i McMaster PLUS med søkeordene “propofol AND remifentanil”. Søket ga 87 treff; 50 under kliniske oppslagsverk (UpToDate), 4 systematiske oversikter og 33 under kvalitetsvurderte studier. Alle treffene ble ekskludert etter gjennomgang av tittel og abstrakt grunnet mangel på forlikelighet som fokus.

Det systematiske søket ble gjennomført med følgende søkeord relatert til problemstillingen; propofol, propolipid, propofol-lipuro, remifentanil, ultiva, remifentanil hydrochloride, compatibility, emulsion, drug stability, drug incompatibility, chemical stability, co-administration, fat droplet, droplets growth, PFAT5, lipid emulsion, drug formulation, particle size, lipid droplet, physical stability, physicochemical stability, y-site, y-injections.

Det systematiske søket ble gjennomført i samarbeid med bibliotekar ved OsloMet i følgende databaser; Embase, Medline, Cinahl, Scopus, ScienceDirect. Embase ble valgt grunnet stor vekt på blant annet legemiddelforskning.

Søkene ble gjennomført ved at enkeltord og kombinasjoner har blitt satt sammen med “AND” og “OR”. Søkeoperatøren “OR” ble bruk der vi hadde flere ord som omhandlet det samme. Søkeoperatøren “AND” ble bruk der vi ønsket å sette sammen de ulike delene av søkestrategien for å konkretisere søkeresultatet. Søket ble gjennomført med både emneord (MeSH) og nøkkelord. MeSH (Medical Subject Headings) finnes på engelsk og brukes som emneordregister i ulike databaser. Disse ordene kobler begrepsdefinisjoner, synonymene og nærliggende begreper (23). Nøkkelord brukes for å omfavne de treffene som enda ikke har blitt kategorisert inn under en MeSH. Ved å bruke nøkkelord i tillegg åpnet vi opp for et enda bredere søk. Siste søk i alle databasene ble utført 14. juni 2020.

Gjennomgang av referanselistene til både enkeltstudiene og den systematiske oversikten har blitt gjort for å se etter relevant litteratur, i tillegg til søk i Sykepleien Forskning, uten ytterligere treff.

Seleksjon og vurdering

Begge forfatterne har hver for seg vurdert alle søkeresultatenes tittel og abstrakt, og fulltekst der det var behov, ut fra allerede fastsatte inklusjons- og eksklusjonskriterier (21). Videre ble de inkluderte studiene kvalitetsvurdert (tabell 2). Kvalitetskriteriene ble utformet av begge forfatterne basert på kriteriene til Lao et al. (16) og Hecq et al. (24) sine omtaler.

Vennligst plasser tabell 2 her.

Analyse og sammenstilling av data

Forfatterne har hver for seg gjort en individuell dataekstraksjon. Disse dataene har blitt drøftet med veileder og bi-veileder og samlet i tabell for inkluderte studier (tabell 4). Følgende data har blitt ekstrahert; forfatter, publikasjons år, land, tittel, hensikt, legemidler, metode, resultat og konklusjon.

Resultat

Det systematiske søket ga totalt 297 treff. Etter at duplikater ble fjernet og etter forfatternes gjennomgang med utgangspunkt i inklusjons- og eksklusjonskriteriene, ble 7 enkeltstudier basert på laboratorieforsøk inkludert (25-31) (figur 1). Studiene er publisert fra 2000 til 2019 og fra 5 ulike land; Norge, Sveits, Tyskland, USA, Østerrike.

Vennligst plasser figur 1 her.

I tabell over inkluderte studier (tabell 3) er data om metode, resultat og konklusjon som omhandler propofol og remifentanil blitt ekstrahert, dette selv om enkelte studier har tatt for seg flere legemidler. Det omtales flere ulike målemetoder i studiene for å vurdere fysisk og kjemisk forlikelighet, blant annet pH, makroskopiske (visuell) og mikroskopiske undersøkelser, og kvantitativ analyse (eksempelvis high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS/HPLC-UV)).

Vennligst plasser tabell 3 her.

Mest relevante fysisk og kjemisk uforlikelighet i vår praksis som anestesisykepleiere, er dråpeaggregering og nedbrytning av legemidlene. De syv inkluderte laboratoriestudiene har sett på fysisk forlikelighet (25, 28, 30), kjemisk forlikelighet (26), eller begge deler (27, 29, 31).

- Bedocs et al. (2019), undersøkt kjemisk forlikelighet, konkludert med forlikelig (26)
- Gersonde et al. (2017), undersøkt kjemisk og fysisk forlikelighet, konkludert med forlikelig på begge (27)
- Humbert-Delaloye et al. (2012), undersøkt kjemisk og fysisk forlikelighet, konkludert med forlikelig på begge (29)
- Nemec et al. (2009) undersøkt fysisk forlikelighet, konkludert med uforlikelighet (30)
- Nilsson et al. (2019) undersøkt fysisk forlikelighet, konkludert med ikke forlikelig i alle konsentrasjoner/ratioer. Blandingsratio, konsentrasjon og produsent av propofol spiller inn (25)
- O'Connor et al. (2016) undersøkte fysisk forlikelighet, konkluderte med uforlikelighet (28)

- Stewart et al. (2000) undersøkt fysisk og kjemisk forlikelighet, konkludert med fysisk forlikelig og kjemisk ikke forlikelig i alle konsentrasjoner og oppbevaringsmetoder (31)

Laboratoriestudiene har sett på om propofol og remifentanil kombinert i ulike blandingsratioer- propofol i overflod, like deler propofol & remifentanil og remifentanil i overflod, hadde noe å si for forlikeligheten (tabell 4). Overflod vil si at det er mer av det ene medikamentet enn det andre i blandingen. De ulike ratioene er tenkt å gjenspeile praksis hvor legemidlene infunderes i ulike hastigheter i løpet av en operasjon. Laboratoriestudiene har også sett på kontakttiden mellom legemidlene. I praksis med pasienter vil kontakttiden til propofol og remifentanil aldri være lang fordi medikamentene infunderes umiddelbart til pasienten med hjelp av en drivvæske, derfor vil analyseresultatene relatert til rett etter blanding (T0) omtales her.

Vennligst plasser tabell 4 her.

Propofol i overflod

Gersonde et al. (27), Humbert-Delaloye et al. (29), Nilsson et al. (25) og Stewart et al. (31) konkluderer med at kombinasjoner hvor propofol er i overflod er fysisk forlikelig, mens O'Connor et al. (28) konkluderer med at kombinasjonene er fysisk uforlikelig.

Bedocs et al. (26), Gersonde et al. (27) og Humbert-Delaloye et al. (29) konkluderer med at kombinasjonene hvor propofol er i overflod er kjemisk forlikelig. Bedocs et al. gjennomførte ingen analyser ved T0, men siden kombinasjonen var kjemisk forlikelig etter 6 timer antas det at den også var forlikelig ved T0. Stewart et al. (31) gjennomførte heller ingen analyser ved T0, men siden 3 av 4 undersøkte kombinasjoner var kjemisk forlikelig etter 1 timer (T1) antas det at de også var forlikelig ved T0. Den siste kombinasjonen var ikke forlikelig etter 1 time (T1), men siden det ikke ble gjort analyser ved T0 kan det ikke konkluderes om blandingen var forlikelig eller ikke rett etter blanding (T0).

Like deler propofol og remifentanil

Gersonde et al. (27) og Humbert-Delaloye et al. (29) konkluderer med at like deler propofol og remifentanil er fysisk forlikelig, mens Nemeč et al. (30) konkluderer med at kombinasjonen er fysisk uforlikelig grunnet umiddelbar aggregering og økt dråpestørrelse.

Nilsson et al. (25) derimot konkluderer med at konsentrasjon og produsent av propofol er avgjørende for den fysiske forlikeligheten; Propolipid 10 og 20 mg/ml og Diprivan 10 mg/ml er fysisk forlikelig, mens Propofol-Lipuro 10 og 20 mg/ml, og Diprivan 20 mg/ml er fysisk uforlikelig grunnet økt dråpestørrelse.

Gersonde et al. (27) anmerker ingen nedbrytning av legemidlene når propofol og remifentanil kombineres i like deler, så blandingen antas å være kjemisk forlikelig.

Remifentanil i overflod

Gersonde et al. (27) og Humbert-Delaloye et al. (29) konkluderer med at kombinasjonen med remifentanil i overflod er fysisk forlikelig. Nilsson et al. (25) undersøkte to ulike ratioer med remifentanil i overflod (10+1 og 20+1) i tillegg til både 10 og 20 mg/ml av de ulike propofol produsentene. Propolipid, Propofol-Lipuro og Diprivan alle med konsentrasjon 10 mg/ml er fysisk forlikelig når remifentanil er i overflod. Propolipid, Propofol-Lipuro og Diprivan alle med konsentrasjon 20 mg/ml er fysisk uforlikelig når remifentanil er i overflod.

Gersonde et al. (27) anmerker ingen nedbrytning av legemidlene når remifentanil er i overflod, så den antas å være kjemisk forlikelig.

Diskusjon

Diskusjonen begynner med en kort introduksjon i forfatterens kliniske hverdag. Videre vil diskusjonen ta for seg overførbarheten av resultatene opp mot klinisk praksis, og styrker og svakheter med laboratoriestudier. På slutten kommer metodiske refleksjoner rundt gjennomføringen av vår egen studie.

Overførbarhet av resultater til klinisk praksis

I forfatterens kliniske hverdag brukes Propofol-Lipuro 10 mg/ml, remifentanil fortynnet til 50 µg/ml med NaCl 9 mg/ml og drivvæske. Drivvæsken brukes til å drive inn legemidlene under pågående TIVA-anestesi, i tillegg til å skylle inn legemiddelrestene så det aldri blir stående legemidler i iv-inngangen over tid.

Drivvæsken forfatterne bruker varierer mellom Ringer Acetat og NaCl 9 mg/ml, men hovedsakelig brukes Ringer Acetat. Den eneste studien som har tatt for seg drivvæske var

Humbert-Delaloye et al. (29). De har i motsetning til forfatterne brukt GlukoSaline som drivvæske. GlukoSaline har forfatterne ingen erfaring med i sin kliniske praksis da det ikke brukes i Norge, så forhold relatert til den er vanskelig overførbar.

I praksis ved anesthesiavdelingene forfatterne arbeider trekkes propofol og remifentanil opp i hver sin plastikk sprøyte og administreres gjennom sprøytepumper med target controlled infusion (TCI) funksjon, hvor ønsket målkonsentrasjon (plasma eller effekt) stilles inn og sprøytepumpen tilpasser infusjonshastigheten for å oppnå ønsket målkonsentrasjon raskest mulig. Ønsket målkonsentrasjon er basert på en klinisk vurdering, og i forløpet av en operasjon vil vi kunne oppleve alle de ulike blandingsratioene av propofol og remifentanil som er omtalt tidligere (tabell 6). Eksempelvis vil vi ved innledning av anestesien stille inn en høyere målkonsentrasjon på propofol enn remifentanil for å få pasienten til å sovne, propofol vil da være i overflod. Underveis i anestesien kan kliniske tegn som økt puls og blodtrykk indikere at pasientens kropp reagerer på de kirurgiske stimuliene, da økes målkonsentrasjonen til remifentanil for en periode og remifentanil vil være i overflod.

Nedbrytning av legemidler som eksempelvis propofol og remifentanil kan være en konsekvens av kjemisk uforlikelighet, og omtales av både Bedocs et al. (26), Gersonde et al. (27), Humbert-Delaloye et al. (29) og Stewart et al. (31). Bedocs et al., Gersonde et al., Humbert-Delaloye et al. og Stewart et al. har alle fire undersøkt kjemisk uforlikelighet i laboratorieforsøk. Bedocs et al. og Stewart et al. har kun sett på ratioen hvor propofol er i overflod, mens Gersonde et al. og Humbert-Delaloye et al. har undersøkt alle tre blandingsratioene. Resultatet til Bedocs et al., Gersonde et al. og Humbert-Delaloye et al. er at propofol og remifentanil er kjemisk forlikele, på tross av at de har undersøkt ulike konsentrasjoner og produsenter av propofol, og ulike fortynninger og konsentrasjoner av remifentanil. Stewart et al. har undersøkt fire ulike kombinasjoner; samme propofol konsentrasjon og produsent i alle kombinasjonene, men to ulike konsentrasjoner av remifentanil og to ulike oppbevaringsmetoder. Resultatet viste at kun kombinasjonen med propofol og remifentanil 5 µg/ml oppbevart i pvc-pose var uforlikelig etter en time, men grunnet mangel på analyser rett etter blanding kan det ikke konkluderes med forlikelighet eller uforlikelighet rett etter blanding av den kombinasjonen. Den uforlikele kombinasjonen til Stewart et al. er uansett ikke overførbar til klinisk praksis, da vi hverken bruker den konsentrasjonen av remifentanil eller oppbevarer legemidlene i pvc-pose. Gersonde et al. har undersøkt samme fortynning og konsentrasjon av remifentanil som artikkelforfatterne og

Bedocs et al. har undersøkt samme konsentrasjon av propofol som artikkelforfatterne. Av de to så er det kun Gersonde et al. som har undersøkt alle tre blandingsratioene vi som anestesisykepleiere kan møte i løpet av et anestesisløp. Overførbarheten av resultatene til Gersonde et al. og Bedocs et al. til klinisk praksis anses derfor å være større, og begge har konkludert med at propofol og remifentanil er kjemisk forlikelig.

Faren for (mikro)embolier når propofol og remifentanil blandes omtales av både Bedocs et al. (26), Gersonde et al. (27), Humbert-Delaloye et al. (29), Nemeč et al. (30), Nilsson et al. (25) og O'Connor et al. (28) som en konsekvens av fysisk forlikelighet. Ingen har imidlertid studert dette *in vivo*, altså i levende organismer. Gersonde et al., Humbert-Delaloye et al., Nemeč et al., Nilsson et al., O'Connor et al. og Stewart et al. (31) har alle undersøkt den fysiske forlikeligheten mellom propofol og remifentanil. De har kommet fram til ulike konklusjoner. Nemeč et al. har kun undersøkt kombinasjonen propofol og remifentanil i like deler mikroskopisk, de konkluderte med fysisk uforlikelighet grunnet dråpeaggregering umiddelbart etter blanding. O'Connor et al. og Stewart et al. har begge undersøkt kombinasjonen med propofol i overflod, og kommet fram til ulik konklusjon. De har konkludert ulikt selv om begge har undersøkt samme konsentrasjon og produsent av propofol, og har rekonstituert remifentanil til 1 mg/ml med sterilt vann og gjort videre fortykning til ønsket konsentrasjon med bruk av propofol. O'Connor et al. konkluderer med fysisk uforlikelighet grunnet en åpenbar lagdeling, mens Stewart et al. konkluderer med fysisk forlikelig. Lagdelingen O'Connor et al. baserer funnet sitt på er når propofol og remifentanil blandes i samme sprøyte. De skriver videre at en slik lagdeling kan føre til at pasienten ikke får den dosen som er ønskelig fra de ulike medikamentene. O'Connor et al. sin studie er lite overførbar til vår kliniske praksis, det fordi vi ikke blander propofol og remifentanil i en og samme sprøyte og infunderer den blandingen til pasienten. Vi har propofol og remifentanil i hver sin sprøyte og de administreres med hjelp av sprøytepumper som sikrer at pasientene får den dosen vi stiller inn. Gersonde et al., Humbert-Delaloye et al. og Nilsson et al. har undersøkt alle de tre ulike blandingsratioene av propofol og remifentanil; propofol i overflod, propofol og remifentanil i like deler, og remifentanil i overflod. Gersonde et al. og Humbert-Delaloye et al. beskriver fysisk forlikelighet ved alle de tre nevnte blandingsratioene, det selv om de har undersøkt ulike propofol produsent og ulike konsentrasjoner og fortykninger av remifentanil. Nilsson et al. beskriver fysisk forlikelighet når propofol er i overflod, men at enkelte propofol konsentrasjoner og produsenter viste fysisk uforlikelighet når propofol og remifentanil er i like deler eller remifentanil er i overflod. Overførbarheten av Humert-

Delaloye et al. sine resultater til vår kliniske praksis er minimale, vi bruker hverken samme propofol produsent eller samme fortynningsvæske og konsentrasjon av remifentanil som denne studien. Gersonde et al. og Nilsson et al. har undersøkt samme fortykning og konsentrasjon av remifentanil, og alle de tre ulike blandingsratioene. Forskjellen er at Gersonde et al. kun har undersøkt en produsent og konsentrasjon av propofol, mens Nilsson et al. har undersøkt tre ulike propofol produsenter og to ulike propofol konsentrasjoner. Resultatene der Nilsson et al. undersøker samme propofol produsent og konsentrasjon som Gersonde et al. konkluderer de ulik. Gersonde et al. beskriver fysisk forlikelighet i alle tre blandingsratioene, mens Nilsson et al. beskriver kun fysisk forlikelighet der propofol er i overflod og uforlikelighet når propofol og remifentanil er i like deler eller remifentanil i overflod. Der Nilsson et al. har undersøkt samme produsent og konsentrasjon som vi bruker i praksis, beskriver han forlikelighet når propofol eller remifentanil er i overflod, men uforlikelighet når det er like deler propofol og remifentanil. Vi bruker ikke propofol med konsentrasjon 20 mg/ml som Gersonde et al. har undersøkt i vår praksis, men vi bruker samme produsent som Gersonde et al. har undersøkt. Overførbarheten av funnene til Gersonde et al. til vår praksis vil kun være til stede i de sjeldne tilfellene anestesilegen bestemmer at det skal gis 20 mg/ml og ikke 10 mg/ml. I løpet av vår karriere som anestesisykepleiere har vi aldri brukt 20 mg/ml. Overførbarheten av funnene til Nilsson et al. som går på samme produsent og konsentrasjon av propofol er sterkt. De konkluderer med at kombinasjonen propofol og remifentanil er uforlikelig når de blandes i like deler. Vår erfaring som anestesisykepleiere er derimot at det er sjelden at propofol og remifentanil administreres i like deler, et går stort sett mest av det ene eller det andre. Oftest administreres det mest propofol, det er den sprøyten som byttes oftest. Studien til Gersonde et al. viste at gjennomsnittlig dråpestørrelse kunne være innenfor referanseområdet selv om PFAT₅ var forhøyet. Gersonde et al. målte ikke PFAT₅ ved T0, kun etter 24 timer (T24), i motsetning til Nilsson et al., som målte PFAT₅ rett etter blanding og fant verdiene forhøyet. Gjennomsnittlig dråpestørrelse og PFAT₅ er elementer som er av betydning når fysisk forlikelighet skal vurderes, men vi som anestesisykepleiere har ikke forutsetninger for å gå inn på disse resultatene.

Bedocs et al. (26), Gersonde et al. (27), Humbert-Delaloye et al. (29), Nemeč et al. (30), Nilsson et al. (25) og O'Connor et al. (28) omtaler at dråpestørrelser >5 µm kan gi økt fare for (micro)emboli. Likevel er det ingen av studiene som med sikkerhet kan si at det skjer når kombinasjonen propofol og remifentanil infunderes i en pasient, fordi de ikke har undersøkt

hva som skjer når kombinasjonen kommer i kontakt med pasientenes blod. Nemeč et al. omtaler faren for (micro)emboli i sin studie, i tillegg nevner han at det ikke kan utelukkes at lipiddråper $> 5 \mu\text{m}$ er så fleksible at de kan endre fasong for å passere områder hvor blodårene/kapillærene har en mindre diameter. At Nemeč et al. nevner at det kan være en mulighet at lipiddråpene endrer fasong synes vi er et interessant perspektiv. Et perspektiv vi som anestesisykepleiere ikke har noen forutsetninger for å mene så mye om, men vi tenker det er et perspektiv som kanskje må tas med i vurderingen når faren for (micro)embolier skal overføres som en mulighet i klinisk praksis.

Gersonde et al. (27) og Lao et al. (16) har begge utformet forlikelighetstabeller hvor de konkluderer med at propofol og remifentanil er uforlikelige. OUS (tabell 1) har utformet en forlikelighetstabell hvor «krysset» som indikerer forlikelighet nå er fjernet, som betyr at de ikke kan garantere at propofol og remifentanil er forlikelig i alle konsentrasjoner. Tafu-Betancourt (11) har i sin forlikelighetstabell konkludert med at det ikke kan konkluderes om propofol og remifentanil kan blandes. Både Gersonde et al. og Lao et al. baserer sine forlikelighetstabeller på resultater av analyser som er tatt etter opp mot 24 timer etter blanding. Når vi tar for oss kun T0, som er mest relevant for vår praksis, ser resultatene veldig annerledes ut. Da er flere av kombinasjonene de anså som uforlikelig, forlikelig.

Styrker og svakheter ved laboratoriestudier

Styrken til laboratoriestudier er en primær sterk intern validitet fordi man får isolert, kontrollert og intensivt undersøkt et lite antall variabler. I de inkluderte studiene er variablene propofol og remifentanil. Svakheten til laboratoriestudier er begrenset ekstern generalisering, for klinisk praksis er ofte mer komplekst (involverer flere fremmede variabler) enn konstruerte settinger på laboratoriet (32). De inkluderte studiene har undersøkt hvilke konsekvenser som kan skje om propofol og remifentanil blandes på et laboratorium, og ikke tatt hensyn til fremmede variabler som eksempelvis alle blodets bestanddeler.

Flere av de inkluderte studiene etterstreber å simulere klinisk praksis, men laboratorieforsøkene mangler det riktige designet. De inkluderte studiene har brukt ulike produsenter, konsentrasjoner og fortynningsvæsker av propofol og remifentanil, og det er kun Humbert-Delaloye et al. (29) som har tatt med drivvæske. I tillegg er det brukt ulike målemetoder og tidspunkter for analyser. Alle disse variablene har gjort det komplekst å sammenligne resultatene og se overførbarheten til klinisk praksis. Vi mener likevel at de

resultatene som kommer fram i de inkluderte studiene er viktig å belyse for å kunne svare på vår problemstilling- konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes.

Diskusjon av denne studiens metode

Forfatterne fant ingen kliniske studier med propofol og remifentanil, så kun laboratoriestudier har blitt inkludert i denne oversiktsartikkelen. Det kan være en svakhet med denne oversiktsartikkelen, samtidig som det bekrefter at det finnes kunnskapshull i forskningen i overgangen mellom farmakologi og klinisk praksis.

Laboratoriestudier har et uklart studiedesign. Søk i FHI, helsebiblioteket og Cochrane ble gjennomført for å finne en sjekklister tilpasset laboratoriestudier, uten treff. En svakhet med metoddelen er derfor at vi ikke kunne finne en verifisert sjekklister til å vurdere kvaliteten på de inkluderte studiene. Resultatet ble at forfatterne måtte utarbeide en egen kvalitetsvurdering med egne kriterier ekstrahert fra Lao et al. (16) sin oversiktsartikkel hvor kriteriene ble fastsatt etter flere retningslinjer og fra et ekspertpanel, og oversiktsartikkelen til Hecq et al. (24)

At det har vært to forfattere som hver for seg har gått gjennom søkeresultatene ut fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene har bidratt til å redusere risikoen for bias ved inkludering av artikler (33). Fordi vi hver for oss gikk gjennom søkeresultatenes tittel, abstrakt og fulltekst (der det var behov) ut fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi har hver for oss vurdert kvaliteten til de inkluderte studiene basert på et allerede utarbeidet kvalitetsvurderingsskjema. Vi har fortløpende diskutert og drøftet spørsmål angående eksempelvis metoder, funn, resultater og utforming.

Konklusjon

Forfatterne bak de inkluderte studiene viser ulike resultater med tanke på om konsekvensene faktisk oppstår, og når de eventuelt oppstår. Av de seks inkluderte studiene som så på fysisk forlikelighet fant 50 % (3/6) at propofol og remifentanil var forlikelig, mens de resterende 50 % fant at de var uforlikelig eller hadde noen forbehold. Av de fire inkluderte studiene som så på kjemisk forlikelighet fant 75 % (3/4) at propofol og remifentanil var forlikelig, mens de resterende 25 % (1/4) hadde noen forbehold.

Basert på en teoretisk mulighet om at alvorlige konsekvenser som dråpeaggregering og nedbrytning av legemidlene kan oppstå når propofol og remifentanil blandes, er det viktig at det gjennomføres laboratoriestudier hvor det undersøkes *in vitro*. De negative konsekvensene omtalt i de inkluderte studiene indikerer en teoretisk mulighet for at dette kan oppstå i pasientene, ikke at det faktisk gjør det. Det er vanskelig å tenke seg at funn i et laboratorium alene, skal være utslagsgivende for endring av retningslinjer og skape presedens i klinisk praksis.

Implikasjoner for praksis og videre forskning

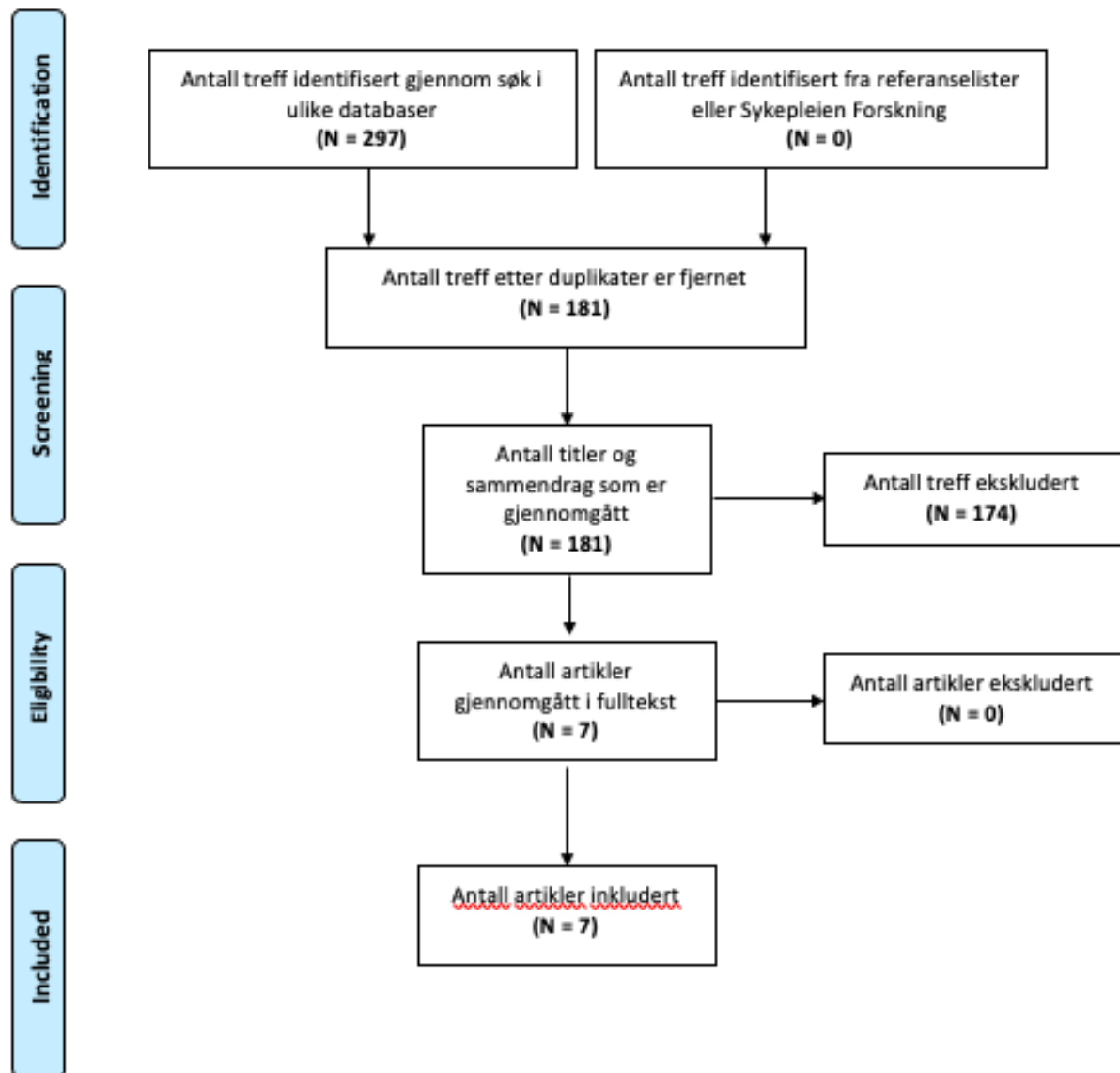
Det anbefales ikke å endre praksis basert på få enkeltstudier med ulike metoder og sprikende funn som vist i denne oversiktsartikkelen. Flere laboratoriestudier med bruk av samme metode anbefales, i tillegg til studier på eventuelt først dyr og etter hvert mennesker.

Referanser

1. Legemiddelhåndteringsforskriften. Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. Oslo: Lovdata.no; 2008.
2. Helsepersonelloven. Lov om helsepersonell m.v. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. Oslo: Lovdata.no; 2001.
3. ANSF. Grunnlagsdokument for anestesisykepleie Oslo: Anestesisykepleierne NSF; 2020 [Available from: <https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>].
4. ANSF. Norsk standard for anestesi Oslo: Anestesisykepleierne NSF; 2016 [Available from: <https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/f99njXla94iCUrYGJrm8qOM6nRwJscUypCJQM9IEb1KJd752LN.pdf>].
5. Legemiddelverket. Preparatomtale (SPC) Propolipid: Statens legemiddelverk; 2019 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/04-2932.pdf>].
6. Nagelhout JJ. Intravenous Induction Agents. In: Nagelhout JJ, Elisha S, editors. Nurse anesthesia. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018. p. 93-109.
7. Legemiddelverket. Preparatomtale (SPC) Ultiva: Statens legemiddelverk; 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9567.pdf>].
8. USP. Generell chapter: <729> Globule size distribution in lipid injectable emulsions. . United States Pharmacopeia.
9. Klang MG. PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2015;39:67-71.
10. Weinhaus GL. Fat embolism syndrome UpToDate: Wolters Kluwer; 2019 [Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.oslomet.no/contents/fat-embolism-syndrome?search=fat%20embolism%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1#references].
11. Tafur-Betancourt LA. The hidden world of drug interactions in anesthesia. Colombian Journal of Anesthesiology. 2017;45(3):216-23.
12. Kåss E. In vitro Oslo: Store medisinske leksikon; 2019 [Available from: https://sml.snl.no/in_vitro].
13. OUS. e-Håndboken Oslo: Oslo Universitetssykehus; 2020 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/kvalitet/ehandboken>].
14. OUS. Forlikelighet av infusjoner Oslo: Oslo Universitetssykehus; 2018 [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/26943>].
15. OUS. Forlikelighet i Y-sett Oslo: Oslo Universitetssykehus HF; 2018 [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/api/File/GetFile?entityId=103213>].
16. Lao GC, Rodríguez Reyes M, Roura Turet J, Prat Dot M, Soy Muner D, López Cabezas C. Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: A systematic review. Medicina Intensiva (English Edition). 2020;44(2):80-7.
17. RELIS. Remifentanil og propofol i samme Y-sett ved total intravenøs anestesi: RELIS - Prodisentavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell; 2012 [Available from: https://relis.no/sporsmal_og_svar/6-1526?source=relisdb].
18. RELIS. Remifentanil i NaCl og forlikelighet med propofol i Y-sett: RELIS - Produktavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell; 2018 [Available from: https://relis.no/sporsmal_og_svar/5-5431?source=relisdb].
19. Lexicomp. Drug interactions Propofol and Remifentanil UpToDate: Lexicomp; 2019 [Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze].
20. Micromedex. IV compatibility results: Helsebiblioteket; 2019 [Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowIVCompResults>].
21. FHI. Slik oppsummerer vi forskning. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.

22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. PRISMA 2009 Flow Diagram: The PRISMA Group; 2015 [Available from: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf>].
23. Haraldstad A-MB, Christophersen E. Litteratursøk og personlige referansedatabaser. In: Laake P, Olsen BR, Benestad HB, editors. *Forskning i medisin og biofag*. 2 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2008. p. 147-86.
24. Hecq J-D, Bihin B, Jamart J, Galanti L. Criteria for Judging the Quality of a Publication on Physicochemical Stability of Ready to Use Injectable Drugs. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 2017;2(2):79-84.
25. Nilsson N, Nezvalova-Henriksen K, Tho I. Emulsion stability of different intravenous propofol formulations in simulated co-administration with remifentanil hydrochloride. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 2019;4(2):77-87.
26. Bedocs P, Evers DL, Buckenmaier CC. Predosing Chemical Stability of Admixtures of Propofol, Ketamine, Fentanyl, and Remifentanil. *Anesthesia and Analgesia*. 2019;129(1):E13-E5.
27. Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017;24(5):293-303.
28. O'Connor S, Zhang YL, Christians U, Morrison JE, Friesen RH. Remifentanil and propofol undergo separation and layering when mixed in the same syringe for total intravenous anesthesia. *Paediatric Anaesthesia*. 2016;26(7):703-9.
29. Humbert-Delaloye V, Berger M, Voirol P, Pannatier A. In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2012;19(1):57-64.
30. Nemeč K, Germ E, Schulz-Siegmund M, Ortner A. The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanil intravenous products on the stability of propofol emulsions. *Pharmazie*. 2009;64(2):94-7.
31. Stewart JT, Warren FW, Maddox FC, Viswanathan K, Fox JL. The stability of remifentanil hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22degree-24degreeC. *Anesthesia and Analgesia*. 2000;90(6):1450-1.
32. Bhattacherjee A. *Research Design. Social Science Research: Principles, Methods, and Practices*. 2021. 2 ed. USA: University of South Florida; 2012. p. 35-41.
33. McConnell EC, Biddle C. *Nurse Anesthesia Research: Empowering Decision Making Through Evidence-Based Practice*. In: Nagelhout JJ, Elisha S, editors. *Nurse anesthesia*. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018. p. 27-47.

Figur 1: Flytskjema for utvelgelse og inklusjon av studier



Flytskjema for utvelgelse og inklusjon av artikler (22)

Tabell 2: Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

	Reproduserbarhet	T0 *	Triplikater	Fysisk stabilitet **	Kjemisk stabilitet ***	Oppbevaringsbetingelser	pH	Konklusjon
Bedocs et al. (2019)	Innfrir delvis	Innfrir ikke	Innfrir	Innfrir ikke	Innfrir	Innfrir	Innfrir ikke	Innfrir delvis
Gersonde et al. (2017)	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir
Humbert-Delaloye et al. (2012)	Innfrir delvis	Innfrir	Innfrir ikke	Innfrir delvis	Innfrir	Innfrir	Innfrir delvis	Innfrir delvis
Nemec et al. (2009)	Innfrir delvis	Innfrir	Innfrir	Innfrir delvis	Innfrir ikke	Innfrir	Innfrir ikke	Innfrir delvis
Nilsson et al. (2019)	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir ikke	Innfrir ikke	Innfrir	Innfrir
O'Connor et al. (2016)	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir delvis	Innfrir ikke	Innfrir ikke	Innfrir ikke	Innfrir delvis
Stewart et al. (2000)	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir delvis	Innfrir	Innfrir	Innfrir	Innfrir

*	T0 = gjennomført analyser rett etter blanding
**	Vurdert dråpestørrelse, utfelling og fargeendring
***	Analyser med HPLC-MS/HPLC-UV

	Innfrir ikke
	Innfrir delvis
	Innfrir

Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Tabell 3: Tabell over inkluderte studier

Forfatter: Bedocs et al. Årstall: 2018 Land: USA				Vurdert kun kjemisk forlikelighet
Tittel: Predosing chemical stability of admixtures of Propofol, Ketamin, Fentanyl, and Remifentanyl				
Hensikt	Legemidler	Metode	Resultat	Konklusjon
Undersøke den kjemiske kompatibiliteten i tre forskjellige blandinger: 1. propofol og ketamin 2. propofol, ketamin og fentanyl 3. propofol, ketamin og remifentanyl	<u>Remifentanyl:</u> Remifentanyl Hydrogen Chloride (Myland) med konsentrasjon 1000 µg/ml (uspesifisert fortynning). <u>Propofol:</u> Propofol (Hospira) 10 mg/ml	1. 10 mg propofol (10 mg/ml) ble blandet med 1 mg ketamin (50 mg/ml). 2. 10 mg propofol (10 mg/ml) ble blandet med 1 mg ketamin (50 mg/ml) og 0,5 µg fentanyl (50 µg/ml). 3. 1 ml propofol 10 mg/ml ble blandet med 1 mg ketamin (50 mg/ml) og 5 µg remifentanyl (1000 µg/ml). Alle tre blandningene ble oppbevart på tre ulike måter- på et bord i romtemperatur, vannbad som holdt 37 °C og i en roterende mikser. Den kjemiske forlikeligheten i form av degradering/reduksjon ble analysert etter 6 og 24 timer med HPLC-MS.	<u>HPLC-MS:</u> Degradering ble kun funnet i blandingen med propofol, ketamin og fentanyl som ble oppbevart i roterende mikser i 24 timer. Utover det oppsto det ingen degradering i noen av de andre blandningene uansett oppbevaringsmetode.	Mikser med propofol og ketamin samt propofol, ketamin og remifentanyl er kjemisk kompatible. Varsomhet skal vises når blandinger med propofol, ketamin og fentanyl oppbevares i bevegelse under en lengre tid.

Forfatter: Gersonde et al. Årstall: 2016 Land: Tyskland				Vurdert fysisk og kjemisk forlikelighet
Tittel: Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit				
Hensikt	Legemidler	Metode	Resultat	Konklusjon
<p>Å finne bevis på emulsjonsstabiliteten, i tillegg til den fysiske og kjemiske forlikeligheten til ulike sedativa og analgetika som jevnlig administreres i kombinasjon med Propofol-Lipuro 20 mg/ml i samme iv-inngang.</p>	<p><u>Remifentanil:</u> Ultiva (Glaxo) fortynnet med natrium (NaCl) til konsentrasjon 50 µg/ml.</p> <p><u>Propofol:</u> Propofol-Lipuro (Braun) 20 mg/ml</p>	<p>Blandingene med to legemidler propofol og remifentanil ble blandet med ratio 10:1, 1:1 og 1:10.</p> <p>Blandingene med tre og fire legemidler herunder, propofol, remifentanil og midazolam, ble blandet i ratio 1:1:1 og 1:1:1:1.</p> <p>Blandingene ble oppbevart uten lysbeskyttelse og ved romtemperatur.</p> <p>Grunnet lang HPLC analysetid ble en del av prøvene hurtigfrysset med nitrogen ned til -80° C og analysert rett etter opptining.</p> <p>Prøver ble tatt på 10 tidspunkter over 7 dager, deriblant T0.</p> <p>Den fysiske forlikeligheten og emulsjonsstabiliteten ble analysert med visuell inspeksjon, mikroskopisk inspeksjon, måling av pH, zeta potensiale og fordeling av dråpestørrelser.</p>	<p><u>pH:</u> Ingen indikasjon på uforlikelighet.</p> <p><u>HPLC-UV:</u> Kombinasjonen propofol-remifentanil ratio 10:1 (9 deler propofol og 1 del remifentanil) viste signifikante forandringer i legemiddelkonsentrasjonene, en kjemisk uforlikelighet. De andre kombinasjonene viste ingen signifikante forandringer.</p> <p><u>Sorpsjon av propofol:</u> I kombinasjonen propofol-remifentanil med ratio 1:10 (1 del propofol og 9 deler remifentanil) viste HPLC målingene en uforutsett inkompatibilitet mot materialet i sprøytene, hovedsakelig gummien i stemplet. Konsentrasjonen av propofol sank under 90 % av den initiale konsentrasjonen på ulike tidspunkter gjennom perioden på 7 dager.</p> <p><u>Laser diffraction:</u></p>	<p>Blandinger med like deler eller mest remifentanil er fysisk uforlikelig grunnet økt PFAT₅ som fører til høyere risiko for emboli.</p> <p>Blandinger med mest propofol er kjemisk uforlikelig grunnet pH-avhengig nedbrytning.</p> <p>Propofol bør ikke gis sammen med remifentanil hydroklorid gjennom samme iv-inngang.</p> <p>Basert på risikoen for sorpsjon til gummimaterialet i sprøytene bør propofol brukes med forsiktighet. Et legemiddeltap kan oppstå som fører til</p>

		<p>Den kjemiske forlikeligheten ble analysert med HPLC og MS.</p>	<p>United States Pharmacopeia har satt en grense på 5 µm som maks dråpestørrelsen på lipidinjiserbare emulsjoner for at de skal kunne anses som sikre. Kombinasjonene propofol-remifentanil med ratio 1:1 og 1:10 var over den satte grensen på 5µm.</p> <p><u>Turbiscan:</u> TSI verdien sier noe om stabiliteten til emulsjonen, jo høyere verdi dess mindre stabil er emulsjonen. Kombinasjonen propofol-remifentanil med ratio 1:1 og 1:10 hadde en høy TSI og ratio 10:1 var lett forhøyet etter 8 timer sammenlignet med prøven av bare propofol-lipuro 20 mg/ml. TSI endringene var også visuelt synlig instabilitet i form av lagdeling og koalesens.</p> <p><u>Makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse:</u> Ved visuelle undersøkelser ble det avslørt ustabilitet i emulsjonene ved endring av farge fra hvit til lys gul i løpet av 24 timer. Dette gjaldt kombinasjonene propofol-remifentanil ratio 10:1 og 1:1. I de samme kombinasjonene kunne en</p>	<p>underdosering av pasienten. Dosejustering kan kreves for å unngå skadelige konsekvenser.</p>
--	--	---	--	---

			<p>med det blotte øye se økt dråpestørrelse grunnet koalesens.</p> <p><u>Zeta potensiale:</u> Brukt for å få tilleggsinformasjon om emulsjonsstabiliteten. Verdier over fastsatt grense indikerte langsiktig fysisk stabilitet. Kombinasjonen propofol-remifentanil ratio 1:10 var den mest inhomogene, som indikerte ustabilitet og en risiko for koalesens.</p>	
<p>Forfatter: Humbert-Delaloye et al. Årstall: 2012 Land: Sveits</p> <p>Tittel: In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sulfentanil citrate with selected drugs</p>				<p>Vurdert fysisk og kjemisk forlikelighet</p>
Hensikt	Legemidler	Metode	Resultat	Konklusjon
<p>Undersøke den fysiske forlikeligheten til remifentanil administrert sammen med flere andre legemidler, blant annet propofol.</p> <p>I tillegg ble den fysisk-kjemiske forlikeligheten av tre legemidler som ofte gis sammen evaluert gjennom en y-sett</p>	<p><u>Remifentanil:</u> Ultiva (Glaxo) fortynnet med dextrose 5% til konsentrasjon 120 µg/ml</p> <p><u>Propofol:</u> Disoprivan (AstraZeneca) 20 mg/ml</p>	<p>Det ble utført to ulike tester.</p> <p>1) Remifentanil og propofol ble testet i glassrør.</p> <p>2) Gjennom en simulert y-sett administrering sammen med insulin og drivvæsken GlucoSaline.</p> <p>Y-sett simuleringen ble gjennomført ved at 7 ulike hastighetskombinasjoner av propofol, remifentanil, insulin og drivvæske ble blandet i glassrør. De ulike hastighetskombinasjonene indikerer ulike hastigheter som kan</p>	<p><u>Visuell inspeksjon:</u> Remifentanil og propofol er forlikelig, det samme er remifentanil sammen med propofol og insulin.</p> <p><u>pH:</u> Verdiene holdt seg stabil.</p> <p><u>HPLC:</u> Kombinasjonen remifentanil-insulin-propofol testet i glassrør ble funnet forlikelig etter 24 timer.</p>	<p>Remifentanil var fysisk forlikelig med propofol og fysisk-kjemisk forlikelig med insulin og propofol.</p> <p>Propofol konsentrasjonen tenderer til å bli lavere over tid, og at denne så vidt er innenfor den akseptable verdien etter 24 timer.</p>

<p>administrasjon i glassrør.</p>		<p>ses i klinisk praksis- fra at alle går på samme hastighet til at en eller flere av legemidlene går raskere.</p> <p>Prøvene ble oppbevart i romtemperatur og uten lysbeskyttelse.</p> <p>Den fysiske forlikeligheten til propofol og remifentanil ble verifisert med visuell inspeksjon av flere glassrør som inneholdt legemidlene i ulike ratioer. Inspeksjon ble gjennomført ved 7 ulike anledninger- T0,1 til T24. De ulike ratioene var 1:1 uten miksing og 1:1, 1:4 og 4:1 hvor legemidlene ble blandet med en mikser.</p> <p>Kjemisk forlikelighet til propofol, remifentanil, insulin og drivvæske ble analysert med bruk av HPLC av de y-sett simulerte væskene i glassrørene rett etter blanding (T0) og 24 timer etter (T24).</p> <p>pH-måling ble analysert kombinasjonen remifentanil-propofol-insulin-drivvæske i glassrør ved to tidspunkter- T0 (før start) T24.</p>	<p>HPLC målingene viste et fall i propofol konsentrasjonen, den forble ikke innenfor den forventede verdien etter 24 timer. Forfatteren relaterer dette til bakteriell kontaminering og at det ikke er et problem ved det sykehuset hvor han praktiserer, da de der bytter propofolsprøytene hver 8. time.</p>	
-----------------------------------	--	--	--	--

Forfatter: Nemeč et al. Årstall: 2009 Land: Østeriket				Vurdert kun fysisk forlikelighet
Tittel: The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanyl intravenous products on the stability of propofol emulsions				
Hensikt	Legemidler	Metode	Resultat	Konklusjon
Undersøke og evaluere den fysiske forlikeligheten (dråpestørrelsen) av propofol emulsjonene når det blir gitt i kombinasjon med blant annet remifentanyl.	<u>Remifentanyl:</u> Ultiva (Glaxo) fortynnet med NaCl 0,9 mg/ml til konsentrasjon 50 og 100 µg/ml <u>Propofol:</u> Propolipid (Fresenius Kabi) 10 og 20 mg/ml	Remifentanyl med konsentrasjonen 50 og 100 µg/ml ble testet med propofol 1% og 2 %. Alle kombinasjonene ble kombinert med hverandre med ratio 1:1. Det ble tatt 6 prøver fra hver kombinasjon, rett etter blanding og etter 20 timer i romtemperatur. Den fysiske forlikeligheten (emulsjonsstabiliteten) ble analysert kun i mikroskop. Funnene ble dokumentert med kamera.	<u>Mikroskopi:</u> Ved kombinasjon av propofol 10 og 20 mg/ml med remifentanyl 50 og 100 µg/ml ble det observert en aggregering rett etter blanding. I tillegg ble det oppdaget en økning i dråpestørrelsen når remifentanyl ble blandet med propofol. Forskerne skriver at produsenten av Ultiva® ikke anbefaler å blande den direkte med propofol.	Remifentanyl 50 og 100 µg/ml kan ikke kombineres med propofol 10 eller 20 mg/ml grunnet aggregering og økt dråpestørrelse allerede rett etter blanding.
Forfatter: Nilsson et al. Årstall: 2019 Land: Norge				Vurdert kun fysisk forlikelighet
Tittel: Emulsion stability of different intravenous Propofol formulations in simulated co-administration with Remifentanyl hydrochloride				
Hensikt	Legemidler	Metode	Resultat	Konklusjon
Undersøke og sammenligne emulsjonsstabiliteten fra tre ulike propofol produsenter- to med medium triglyseridkjeder og en med lange	<u>Remifentanyl:</u> Ultiva (Glaxo) fortynnet med NaCl 0,9 mg/ml til konsentrasjon 50 µg/ml <u>Propofol:</u>	Remifentanyl (50 µg/ml) ble mikset med to ulike konsentrasjoner av propofol (10 & 20 mg/ml) i følgende 4 ulike ratioer 10+1, 20+1, 1+1 og 1+20. Ikke opplyst om oppbevaring av blandingene.	<u>pH:</u> Blandingene med store mengder remifentanyl skiftet pH i en surere retning, i kontrast til blandingene med store mengder propofol hvor pH holdt seg nøytral. <u>PFAT₅:</u>	Remifentanyl og propofol kan trygt gå sammen på samme iv-inngang om propofol er i overflod. Det skal vises forsiktighet om

triglyseridkjeder, administrert sammen med remifentanil.	Diprivan (Aspen Pharma) 10 mg/ml + 20 mg/ml Propolipid (Fresenius Kabi) 10 mg/ml + 20 mg/ml Propofol-Lipuro (Braun) 10 mg/ml + 20 mg/ml	Den fysiske stabiliteten av emulsjonen ble analysert umiddelbart etter blanding (T0) og 4 timer senere med måling av pH, gjennomsnittlig dråpediameter, polydispersitets indeks og kalkulering av et prosentvis antall fettdråper med en diameter over 5 µm (PFAT ₅).	Kontrollprøvene av alle propofolemulsjonene var stabile gjennom hele forsøket. I alle kombinasjonene med propofol 10 mg/ml hvor remifentanil var i overflod var PFAT ₅ verdien over anbefalte grense 4 timer etter blanding (lang kontakttid). Dette skjedde umiddelbart etter blanding når propofol 20 mg/ml hvor remifentanil var i lik ratio eller i overflod. Følgende faktorer påvirket stabiliteten til propofol emulsjonene: <ul style="list-style-type: none"> • Forhøyet PFAT₅ • Høy propofol konsentrasjon (20 mg/ml) • Remifentanil i overflod • Forlenget kontakttid 	remifentanil er til stede i like mengder eller i overflod når det gis sammen med propofol 20 mg/ml.
Forfatter: O'Connor et al. Årstall: 2016 Land: USA				Vurdert kun fysisk forlikelighet
Tittel: Remifentanil and propofol undergo separation and layering when mixed in the same syringe for total intravenous anesthesia				
Hensikt	Legemidler	Metode	Resultat	Konklusjon
Basert på at propofol er en emulsjon og remifentanil er en løsning ble det utformet en hypotese om at propofol og remifentanil vil skille	<u>Remifentanil:</u> Ultiva (Glaxo) fortynnet med sterilt vann til konsentrasjon 1000 µg/ml.	Ni polypropylenssprøyter ble forberedt- 3 sprøyter i 3 ulike grupper. Gruppe A: 1,25 ml remifentanil (1mg/ml) ble blandet med 48,75 ml propofol (10mg/ml) til en	<u>HPLC-MS:</u> Signifikante forskjeller i konsentrasjonen mellom topp og bunn prøvene oppsto kort tid etter blanding og vedvarte ut studien.	Resultatene indikerer at remifentanil og propofol ikke er blandbare- remifentanil skiller seg fra propofol og stiger til toppen. For å

<p>seg når de blandes i samme sprøyte for å administreres som TIVA.</p>	<p>Remifentanil løsningen ble videre fortynnet med propofol for å oppnå konsentrasjonene 25, 50 og 100 µg/ml.</p> <p><u>Propofol:</u> Diprivan (Aspen Pharma) 10mg/ml</p>	<p>remifentanil konsentrasjon på 25 µg/ml. Gruppe B: 2,5 ml remifentanil (1mg/ml) ble blandet med 47,5 ml propofol (10mg/ml) til en remifentanil konsentrasjon på 50 µg/ml. Gruppe C: 5 ml remifentanil (1mg/m) ble blandet med 45ml propofol (10mg/ml) til en remifentanil konsentrasjon på 100 µg/ml.</p> <p>Etter blanding ble sprøyten vendt fem ganger etter hverandre for å blande stoffene. Sprøytene var montert i en vertikal loddrett stilling (stempel på toppen, port på bunn). Det ble tatt prøver til analyse fra både toppen og bunnen ved totalt 8 tidspunkter over 5 timer, deriblant T0.</p> <p>Ikke opplyst om oppbevaring av blandingene.</p> <p>Den fysiske forlikeligheten ble analysert med HPLC/MS/MS.</p>	<p>Konsentrasjonen av remifentanil var betydelig høyere på toppen enn bunnen av sprøytene i gruppe A og B. Konsentrasjonene av propofol var betydelig høyere på bunn enn toppen av sprøytene i alle gruppene.</p>	<p>sikre at pasientene får det vi ønsker å gi dem av sedasjon og analgesi bør derfor remifentanil og propofol administreres i separate sprøyter når de skal administreres som TIVA.</p>
<p>Forfatter: Stewart et al. Årstall: 2000 Land: USA Tittel: The stability of remifentanil hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22° – 24°C</p>				<p>Vurdert fysisk og kjemisk forlikelighet</p>
<p>Hensikt</p>	<p>Legemidler</p>	<p>Metode</p>	<p>Resultat</p>	<p>Konklusjon</p>

<p>Undersøke stabiliteten av blandinger med propofol og remifentanil mikset i plastikk-sprøyter og pvc-poser i opptil 36 timer.</p>	<p><u>Remifentanil:</u> Ultiva (Glaxo) fortynnet med sterilt vann til konsentrasjon 1000 µg/ml.</p> <p>Remifentanil løsningen ble videre fortynnet med propofol for å oppnå konsentrasjonene 50 og 5 µg/ml.</p> <p><u>Propofol:</u> Diprivan (Aspen Pharma) 10 mg/ml</p>	<p>Sprøyter og poser med 50 µg/ml remifentanil: 1 ml remifentanil (1000 µg/ml) ble blandet med propofol til et totalt volum på 20 ml.</p> <p>Sprøyter og poser med 5 µg/ml remifentanil: 0,1 ml remifentanil (1000 µg/ml) ble blandet med propofol til et totalt volum på 20 ml.</p> <p>Prøvene ble oppbevart i 22-24°C og vanlig rombelysning. Prøver ble tatt totalt 9 ganger mellom T0 og T36.</p> <p>Kontrollprøver av kun legemidlene alene i de nevnte konsentrasjonene ble oppbevart under de samme forholdene som kombinasjonene og tatt prøver av ved de samme tidspunktene.</p> <p>Fysisk forlikelighet ble analysert visuelt for å se etter fargeendring og klarhet, i tillegg til pH-målinger.</p> <p>Kjemisk forlikelighet ble analysert ved bruk av HPLC-UV, hvor de så</p>	<p><u>Sprøyte med propofol og remifentanil 50 µg/ml:</u> Denne kombinasjonen var kjemisk forlikelig med en stabil konsentrasjon gjennom hele studien, totalt 36 timer. Kontrollprøvene av de ulike legemidlene alene var også kjemisk forlikelig med en stabil konsentrasjon gjennom hele studien, totalt 36 timer. Både kombinasjonen og kontrollprøvene av de ulike legemidlene alene var fysisk forlikelig ved at farge og klarhet holdt seg stabil gjennom hele studien, totalt 36 timer. pH-verdien i kombinasjonen holdt seg stabil ved alle analysetidspunktene.</p> <p><u>Bag med propofol og remifentanil 50 µg/ml:</u> Denne kombinasjonen var kjemisk forlikelig i kun 3 timer. Etter 3 timer viste konsentrasjonen av propofol en signifikant endring til under 90% av utgangspunktet. Kontrollprøven av remifentanil alene var kjemisk forlikelig med en stabil konsentrasjon i 36 timer. Kontrollprøven av propofol alene</p>	<p>Remifentanil 50 µg/ml og propofol oppbevart i plastikk-sprøyter er forlikelig opp til 36 timer. Samme blanding oppbevart i pvc-poser er forlikele opp til 3 timer.</p> <p>Remifentanil 5 µg/ml er ikke trygt å blande med propofol og oppbevare i hverken plastikk-sprøyter eller pvc-poser i mer enn 1 time.</p> <p>Uforlikeligheten til propofol ser ut til å skyldes interaksjonen med selve pvc-posen.</p>
---	--	---	---	---

		<p>på endring av konsentrasjonen til de ulike legemidlene.</p>	<p>var kjemisk forlikelig i 6 timer, etter det oppsto det en signifikant endring av konsentrasjonen til under 90% av utgangspunktet. Både kombinasjonen og kontrollprøvene av de ulike legemidlene alene var fysisk forlikelig ved at farge og klarhet holdt seg stabil gjennom hele studien, totalt 36 timer. pH-verdien i kombinasjonen holdt seg stabil ved alle analysetidspunktene.</p> <p><u>Sprøyte med propofol og remifentanil 5 µg/ml:</u> Denne kombinasjonen var kjemisk forlikelig i kun 1 time. Etter 1 time viste konsentrasjonen av remifentanil en signifikant endring til under 90% av utgangspunktet. Kontrollprøven av de ulike legemidlene alene var kjemisk forlikelig med en stabil konsentrasjon gjennom hele studien, totalt 36 timer. Både kombinasjonen og kontrollprøvene av de ulike legemidlene alene var fysisk forlikelig ved at farge og klarhet holdt seg stabil gjennom hele studien, totalt 36 timer.</p>	
--	--	--	---	--

			<p>Uforlikeligheten var antatt å skyldes en høyere pH-verdien i denne blandingen. En høy pH-verdi kan ha en nedbrytende effekt på strukturen til remifentanil.</p> <p><u>Bag med propofol og remifentanil 5 µg/ml:</u> Denne kombinasjonen var aldri kjemisk forlikelig. Allerede etter 1 time viste konsentrasjonen av remifentanil en signifikant endring til under 90% av utgangspunktet. Kontrollprøvene av de ulike legemidlene alene var kjemisk forlikelig med en stabil konsentrasjon gjennom hele studien, totalt 36 timer. Både kombinasjonen og kontrollprøvene av de ulike legemidlene alene var fysisk forlikelig ved at farge og klarhet holdt seg stabil gjennom hele studien, totalt 36 timer. Uforlikeligheten var antatt å skyldes en høyere pH-verdien i denne blandingen. En høy pH-verdi kan ha en nedbrytende effekt på strukturen til remifentanil.</p>	
--	--	--	---	--

Tabell 4: Forlikelighet/uforlikelighet ved ulike ratioer av propofol-remifentanil ved T0

Forfattere (årstall)	Ratio: propofol > remifentanil		Ratio: propofol = remifentanil		Ratio: propofol < remifentanil	
Bedocs et al. (2019)	Propofol 10 mg/ml	T6	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-
Gersonde et al. (2017)	Propofol-Lipuro 20 mg/ml	T0	Propofol-Lipuro 20 mg/ml	T0	Propofol-Lipuro 20 mg/ml	T0
Humbert-Delaloye et al. (2012)	Disoprivan 20 mg/ml	T0	Disoprivan 20 mg/ml	T0	Disoprivan 20 mg/ml	T0
Nemec et al. (2009)	Ikke vurdert	-	Propolipid 10 mg/ml (Remifentanil 50 µg/ml)	T0	Ikke vurdert	-
	Ikke vurdert	-	Propolipid 10 mg/ml (Remifentanil 100 µg/ml)	T0	Ikke vurdert	-
	Ikke vurdert	-	Propolipid 20 mg/ml (Remifentanil 50 µg/ml)	T0	Ikke vurdert	-
	Ikke vurdert	-	Propolipid 20 mg/ml (Remifentanil 100 µg/ml)	T0	Ikke vurdert	-
Nilsson et al. (2019)	Propolipid 10 mg/ml	T0	Propolipid 10 mg/ml	T0	Propolipid 10 mg/ml	T0
	Propolipid 20 mg/ml	T0	Propolipid 20 mg/ml	T0	Propolipid 20 mg/ml	T0
	Propofol-Lipuro 10 mg/ml	T0	Propofol-Lipuro 10 mg/ml	T0	Propofol-Lipuro 10 mg/ml	T0
	Propofol-Lipuro 20 mg/ml	T0	Propofol-Lipuro 20 mg/ml	T0	Propofol-Lipuro 20 mg/ml	T0
	Diprivan 10 mg/ml	T0	Diprivan 10 mg/ml	T0	Diprivan 10 mg/ml	T0
	Diprivan 20 mg/ml	T0	Diprivan 20 mg/ml	T0	Diprivan 20 mg/ml	T0
O'Connor et al. (2016)	Diprivan 10 mg/ml Gruppe A	T0	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-
	Diprivan 10 mg/ml Gruppe B	T0	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-
	Diprivan 10 mg/ml Gruppe C	T0	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-
Stewart et al. (2000)	Diprivan 10 mg/ml (remifentanil)	T1	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-

	50 µg/ml) Plastikk sprøyter					
	Diprivan 10 mg/ml (remifentanil 50 µg/ml) PVC-poser	T1	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-
	Diprivan 10 mg/ml (remifentanil 5 µg/ml) Plastikk sprøyter	T1	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-
	Diprivan 10 mg/ml (remifentanil 5 µg/ml) PVC-poser	T1	Ikke vurdert	-	Ikke vurdert	-

T0 Umiddelbart etter blanding T1 Etter 1 time T6 Etter 6 timer
Grønn Forlikelig Rød Uforlikelig - Ikke vurdert

Forlikelighet/uforlikelighet ved ulike ratioer av propofol-remifentanil ved T0

KAPPE

Konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes.

Masteroppgave i anesthesisykepleie
OsloMet - storbyuniversitetet
Mai 2021

Antall ord: 3521

Antall tabeller i tekst: 2

Antall vedlegg: 1

Grete Høybakken, anesthesisykepleier, mastergradsstudent
Oslo Universitetssykehus
Postadresse: Spireaveien 12B, 0580 Oslo
Telefon: +47 413 37 930
Epost: g.hoybakken@gmail.com

* Delt førsteforfatter

Thomas Radich[†], anesthesisykepleier, mastergradsstudent
Lovisenberg Diakonale Sykehus

* Delt førsteforfatter

1.0 Introduksjon

Denne masteroppgaven er todelt, en vitenskapelig artikkel og en kappe med egne referanser.

Interessen for teamet har vært til stede fra starten av anestesistudiet. Overgangen fra en jobb på intensiv hvor fokuset på forlikelighet av legemidler og samarbeidet med farmasøytene var stort, til anestesian der de fleste legemidler administreres gjennom samme iv-inngang og farmasøytene stort sett brukes til å ordne i medisinskapene.

Daglig administreres propofol og remifentanil i kombinasjon gjennom samme iv-inngang til svært mange pasienter. Vår erfaring er at risikoen for (mikro)embolier når de gis sammen er en ukjent problemstilling i anestesimiljøet. Uforlikelighet av legemidler generelt, og ikke propofol og remifentanil spesielt, kan potensielt gi uheldige konsekvenser for pasienten. Vi føler derfor at forlikelighet er et viktig tema å løfte opp også innad i anestesimiljøet.

Kappen er inndelt i følgende seks kapitler; introduksjon, teoretiske aspekter, anestesisykepleierens funksjons- og ansvarsområde, metodiske aspekter, etiske betraktninger og oppsummering.

1.1 Problemstilling

Å formulere problemstilling er starten på selve søkeprosessen. At den er presis er avgjørende for å unngå vage søkeresultater (Haraldstad & Christophersen, 2008, p. 151). Vi ønsket en problemstilling med tilknytning og stor overførbarhet til vår kliniske hverdag. En hverdag hvor vi erfarer at propofol og remifentanil administreres sammen gjennom samme iv-inngang, med Ringer Acetat eller NaCl 9 mg/ml som drivvæske bak.

Basert på teori, tidligere forskning og kliniske erfaring ble følgende problemstilling formulert:

«Konsekvenser for forlikeligheten når propofol og remifentanil blandes.»

2.0 Teoretiske aspekter

Teori relatert til generell anestesi, propofol og remifentanil er forventet kjent og er kun kort omtalt i artikkelen. Her vil vi gå litt dypere inn på legemiddelinteraksjoner og forlikelighet.

2.1 Legemiddelinteraksjoner

Når legemidler administreres sammen, som eksempelvis propofol og remifentanil, kan de påvirke hverandre på ulike måter. Det kan oppstå ulike interaksjoner; farmasøytiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske. Farmasøytiske interaksjoner gir som nevnt i artikkelen informasjon om stabiliteten og forlikeligheten til legemidler som blandes (Tafur-Betancourt, 2017). Farmakokinetiske interaksjoner innebærer at et legemiddel påvirker absorpsjonen, metaboliseringen og eliminasjonen av et annet legemiddel, at legemiddelets konsentrasjon endres. Farmakodynamiske interaksjoner innebærer at et legemiddel påvirker effekten av et annet legemiddel uten å endre legemiddelets konsentrasjon (Spigset, 2019). Kombinasjonen propofol og remifentanil har et bredt anvendelsesområde, i tillegg til at kombinasjonen gjør at dosen av propofol kan reduseres med opptil 75 % (Legemiddelverket, 2018; Næss & Strand, 2011, pp. 181-182). At dosen med propofol kan reduseres så mye når administrert med remifentanil kan skyldes den synergiske effekten ved farmakodynamiske interaksjoner (Butterworth, Mackey, Wasnick, & Morgan, 2018, pp. 194-195).

2.2 Forlikelighet

I litteraturen brukes ofte benevnelsen kompatibilitet (Berge et al., 2021), mens i dagligtalen i klinikken og i OUS sine retningslinjer brukes benevnelsen forlikelighet (OUS, 2018a, 2018b). Om uforlikelige (ikke kompatible) legemidler administreres sammen kan en hel rekke uheldige konsekvenser oppstå, eksempelvis utfellinger, destabilisering av emulsjoner og dråpevekst, kjemisk nedbrytning av virkestoffer og/eller dannelse av toksiske forbindelser. Det stilles derfor strenge krav til oljedråpene i en iv-emulsjon som propofol; som størrelse, størrelsesfordeling og stabilitet. Tilsettes andre legemidler kan den fysiske balansen i systemet ødelegges, og dråpene kan koalesere (to eller flere dråper slår seg sammen). Det er derfor av stor betydning for forlikeligheten om remifentanil er løst i sterilt vann, fysiologisk saltvann eller glukose (Berge et al., 2021; USP). Remifentanil er et vannløselig legemiddel, som fortynnet gir en sur løsning med en pH mellom 2,5-3,5. En sur oppløsning som remifentanil, kan destabilisere emulsjonen og hvis pH øker kan remifentanil felle ut (Berge et al., 2021; Legemiddelverket, 2018).

3.0 Anestesisykepleierens funksjon og ansvar

Vårt valg av tema oppleves utradisjonelt innen anestesisykepleiefaget. Et valg vi ønsker skal medvirke til utvikling av anestesisykepleieprofesjonens kunnskapsgrunnlag via aktiv bruk av forskning og formidling (ANSF, 2020, p. 7). For å besvare vår utradisjonelle problemstilling fra en anestesisykepleiefaglig side har vi vært nødt til å balansere på en hårfin tverrfaglig linje mellom det farmasøytiske og det anestesifaglige.

Butterworth et al. (2018, p. 139) skriver at all klinisk praksis innen anesthesiologi er direkte tilknyttet forskning innen klinisk farmakologi. I Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere står det at anestesisykepleiere skal skape bevissthet omkring fagspesifikke og overlappende funksjoner mellom ulike profesjoner. Det kan anestesisykepleieren gjøre ved å oppsøke nasjonal og internasjonal forskning og trender innen anestesisykepleie og anesthesiologisk virksomhet (ANSF, 2020, p. 7). Vår problemstilling vil skape bevissthet rundt et spesifikt anestesifaglig tema som overlapper ulike profesjoner- farmakologi og klinisk anesthesiologi. Begge fagområdene må jobbe sammen for å best mulig ivareta pasientsikkerheten.

Norsk standard for anestesi er en normgivende retningslinjer for alle som utfører anesthesiologisk arbeid, med hensikt å ivareta pasientsikkerheten ved å sikre tilfredsstillende anesthesiologisk praksis (ANSF, 2016, p. 1). I Grunnlagsdokument for anestesisykepleie står det at anestesisykepleiere skal respondere på situasjoner hvor pasientsikkerheten kan være truet. Og at anestesisykepleiere skal ta nødvendige forhåndsregler for en sikker administrasjon av anestesi, utvise faglig forsvarlighet og holde seg faglig oppdatert (ANSF, 2020, pp. 6, 11). Vi ønsker å belyse pasientsikkerheten opp i mot administrering av propofol og remifentanil i samme iv-inngang, hvor den oppdaterte nivå 1 prosedyren til OUS om forlikelighet av infusjoner har blitt endret angående disse to medikamentene (OUS, 2018a, 2018b).

For å ivareta pasientsikkerheten skal anestesisykepleiere ha kunnskap om og mestre et bredt utvalg av anestesiteknikker og anestesimidler, men det er anestesilegen som basert på en helhetsvurdering av pasienten skal avgjøre endelig valg av anestesimetode. Med utgangspunkt i valgt anestesimetode skal anestesisykepleiere kunne håndtere, klargjøre og administrere alle legemidler i henhold til standardiserte prosedyrer og retningslinjer. Til det må anestesisykepleieren inneha avansert kunnskap om blant annet farmakologi (ANSF, 2016, pp. 2-3; 2020, pp. 9-11). Etter gjeldende retningslinjer fra OUS (OUS, 2020a, 2020b) gir vi som anestesisykepleiere daglig generell anestesi med propofol og remifentanil til pasienter, enten

to anestesisykepleiere sammen til funksjonsfriske (ASA 1 og 2) eller i team med anestesilegen til mer komplekse pasienter (ASA 3 og 4). Vår erfaring er at det er en del farmakologisk kunnskap om den potenserende effekten av å administrere propofol og remifentanil sammen, men at kunnskapen om forlikelighet og bruken av forlikelighetstabellen er mangelfull. Vi vil hevde at det er behov for økt kunnskap om forlikelighet og kjennskap til retningslinjer om forlikelighet av infusjoner, som eksempelvis OUS sin egen retningslinje med tilhørende forlikelighetstabell (OUS, 2018a, 2018b).

Under pågående generell anestesi har anestesisykepleieren et selvstendig ansvar for å justere og tilpasse administreringen av propofol og remifentanil (ANSF, 2016, p. 2; 2020, p. 20). Justeringene gir en dynamisk endring av blandingsforholdene av propofol og remifentanil, som reflekteres i de ulike ratioene som er undersøkt i de inkluderte studiene omtalt i artikkelen. Å gi generell anestesi på en faglig forsvarlig måte, etter allerede omtalte retningslinjer, krever at anestesisykepleieren holder seg oppdatert på forskning om forlikelighet når propofol og remifentanil administreres sammen.

Et annet pasientsikkerhetsperspektiv innebærer at vi skal utføre nøyaktig dokumentasjon av gjennomførte behandlinger etter gjeldende prosedyrer og retningslinjer (ANSF, 2020, pp. 13, 16). Forlikelighetstabellen, vedlagt nivå 1 retningslinjen til OUS, har et punkt hvor det står at unntak fra forlikelighetstabellen må ordineres og dokumenteres av lege ved hvert enkelt tilfelle (OUS, 2018a, 2018b). Å dokumentere unntaket i pasientjournalen er ikke anestesisykepleieren sin oppgave. Vi har heller aldri erfart at en lege har dokumentert unntak fra forlikelighetstabellen, men vi har heller ingen dokumentasjon på at det ikke blir gjort og vi mener det henger sammen med manglende kjennskap til forlikelighetstabellen.

Vi som anestesisykepleiere skal engasjere oss innen kvalitetsforbedring, som når det skal utarbeides retningslinjer og prosedyrer for administrering av legemidler. Kvalitetsforbedring og implementering av forskning i praksis skal tilstrebe å bygge på en tverrfaglig tilnærming, kunnskapsbasert praksis og forskning (ANSF, 2020, pp. 11, 14-15). I praksis opplever vi at det anvendes for lite forskning på legemidlenes forlikelighet blant anestesipersonalet, og at gjeldende retningslinjer endres uten at det lar seg gjøre å følge de i den kliniske hverdagen.

Økt kunnskap om forlikelighet kan være med å videreutvikle anestesifaget, stimulere til videre forskning på temaet og øke pasientsikkerheten.

4.0 Metodiske aspekter

Vårt valg av problemstilling ga oss utfordringer knyttet til stegene som kreves for en systematisk oversikt. Det gjelder spesielt søkestrategi og kvalitetsvurdering av de inkluderte laboratoriestudiene. Under vil vi beskrive og begynne valg av metode, omtale styrker og svakheter ved valgt metode og gå litt mer inn på utfordringene rundt litteratursøket og kvalitetsvurderingen av de inkluderte studiene, i tillegg til kildekritikk.

4.1 Valg av metode

Samtaler med anestesisykepleiere og anestesileger om forlikelighet mellom propofol og remifentanyl, viste at mulige negative konsekvenser relatert til administreringen ikke var en kjent problemstilling i anestesimiljøet. Og forlikelighetstabellen til OUS (2018b) ble endret basert på laboratoriestudier om at det må utvises forsiktighet når propofol og remifentanyl administreres sammen. Dette viste at det eksisterer et kunnskapshull i forskningen på et tema som er relevant for begge profesjonene.

Vi hadde et klart tema og en definert problemstilling, å innhente all forskning på forlikeligheten mellom propofol og remifentanyl. For å søke svar på en klart definert problemstilling, eller beviser hvorvidt det mangler primærforskning, er en systematisk oversikt den best egnede metoden. Med et systematisk og transparent litteratursøk kan vi finne, vurdere og sammenfatte resultater og konklusjoner fra to eller flere primærstudier på vårt tema (FHI, 2018, pp. 7-8; Haraldstad & Christophersen, 2008, pp. 149-151; Helsebiblioteket, 2016; Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim, & Reinart, 2012, p. 135; Polit & Beck, 2020, p. 655).

Vi ønsket å presentere laboratoriestudiene på en oversiktlig, systematisk og beskrivende måte, men gjennomgangen av studiene viste at det hadde blitt brukt til dels ulike metoder for å søke svar på hypotesene. Når metodene blir for ulike til å sammenfattes i en metaanalyse er en deskriptiv, beskrivende, syntese anbefalt. Studiene beskrives hver for seg og sammenfattes i en «beskrivende» syntese. Målet er at vi kan gi en beskrivelse av de samlede resultatene ved å vurdere sammenhengen av resultatene både innen og mellom de ulike studiene (FHI, 2018, pp. 45-46).

Basert på overnevnte beskrivelser mente vi at en systematisk oversikt med en deskriptiv syntese var den best egnede tilnærmingen for å besvare vår problemstilling.

4.2 Styrker og svakheter

En fordel med å velge en systematisk oversikt som mastergrad er at det er både tidsbesparende og mindre ressurskrevende. Vår problemstilling innebar ingen direkte pasientintervensjon, vi slapp derfor å bruke tid på å søke Norsk senter for forskningsdata (NSD, 2018) og Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskning (REK, 2015) om godkjenning, og kunne starte skriveprosessen med en gang. En ulempe med å velge en systematisk oversikt er at vi ikke fikk muligheten til å øve oss på forskning, eksempelvis det å søke godkjenning fra NSD og REK, å utarbeide intervjuguider eller innhente kvantitative parametere og sammenstille.

Vårt formål var å gi leserne en oversikt over forskning på temaet forlikelighet mellom propofol og remifentanyl. Det var viktig for oss at den systematiske oversikten ble gjennomført på en god måte (Nortvedt et al., 2012, p. 135), så FHI (2018) sin metodebok «Slik oppsummerer vi forskning» ble valgt som rammeverk.

En styrke for systematiske oversikter er om flere av metodekriteriene (stegene) som kreves ved en systematisk oversikt blir oppfylt. Hensikten og problemstilling ble raskt innfridd ved start. En av stegene som bød på utfordringer var å utforme en søkestrategi, det er grundigere omtalt i kapittel 4.2.1. Fordi problemstillingen var presis klarte vi å utarbeide inklusjons- og eksklusjonskriteriene uten diskusjon. Neste steg som var utfordrende var å kvalitetsvurdere de inkluderte studiene, det er nærmere omtalt i kapittel 4.2.2 (Haraldstad & Christophersen, 2008, pp. 149-151; McConnell & Biddle, 2018, pp. 43-44; Nortvedt et al., 2012, p. 135).

En svakhet med systematiske oversikter er faren for bias når studier skal inkluderes. At vi var to forfattere reduserte risikoen for bias ved inklusjon av studier, fordi vi hver for oss kunne inkludere og ekskludere søkeresultatene basert på allerede fastsatte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Å skrive en systematisk oversikt om et farmakologisk tema som anestesisykepleier kan også øke faren for bias ved at vi inkluderer de laboratoriestudiene som passer best med de holdningene som eksisterer innad i vår profesjon. Uansett blir ikke oversiktsartikkelen sterkere enn de primærstudiene den bygger på. Vi mener det i laboratoriestudier er en glidende overgang mellom vurdering av kvalitet og bias. At vi måtte

utarbeide vår egen sjekkliste for kvalitetsvurderingen kan derfor være en svakhet og øke risikoen for bias i denne fasen, dette er nærmere utdypet i kapittel 4.2.2. En annen svakhet med systematiske oversikter er faren for bias når resultatene skal vurderes og tolkes, en bias kan føre til et ubalansert og skjevt bilde av tilgjengelig forskning. Årsaken kan være at vi ikke har søkt bredt nok etter forskning og/eller at vi vektlegger de studiene som støtter teoriene som ligger oss nærmest som sterkere. For å sikre en sterk systematisk oversikt ble vi enig med bibliotekar ved OsloMet om å søke i fem ulike databaser, de mest relevant for vårt tema. Å lese og kvalitetsvurdere laboratoriestudiene har vært utfordrende. Ikke bare grunnet de avanserte farmakologiske undersøkelsene, men også utfordrende å forebygge en bias som at vår jobb som anestesisykepleiere skulle farge våre vurderinger. En jobb hvor det gis propofol og remifentanil sammen selv om farmasøytene har endret forlikelighetstabellen (FHI, 2018, pp. 40-41; Haraldstad & Christophersen, 2008, pp. 149-151, 167-173; McConnell & Biddle, 2018, pp. 43-44; Nortvedt et al., 2012, p. 135).

De inkluderte studiene hadde ulik størrelse og kvalitet. I en deskriptiv syntese er det da ikke anbefalt å oppsummere og konkludere basert på en optelling av antall studier som viser det ene eller det andre. Det kan gi en misvisende konklusjon (FHI, 2018, pp. 45-46). Vi har likevel valgt å summere og sammenligne studiene som viser forlikelighet eller uforlikelighet når propofol og remifentanil blandes i vår systematiske oversikt. Det ble gjort for å belyse likheter og forskjeller på tvers av de inkluderte studiene. Noen av de inkluderte studiene er også brukt som grunnlag for å endre forlikelighetstabellen i 2018.

Vi har hatt to veiledere fra to ulike profesjoner, som vi mener har vært en styrke for denne systematiske oversikt. Det har gitt oss muligheten til kontinuerlig å utveksle synspunkter relatert til resultatene og konklusjonene til de inkluderte studiene på tvers av profesjonene.

4.2.1 Søkestrategien

Å utforme en søkestrategi bød på utfordringer, fordi formålet med vår problemstilling ikke var å se på effekten eller nytten av et tiltak passet den ikke inn i et klassisk PICO-skjema. Et skjema som benyttes til å dele opp en problemstilling på en hensiktsmessig, systematisk og oversiktlig måte før litteratursøket. Hver bokstav representerer bestemte komponenter ved et klinisk spørsmål; P (pasient/problem), I (intervensjon), C (comparison) og O (outcome) (Haraldstad & Christophersen, 2008, pp. 151-155; Nortvedt et al., 2012, pp. 33-34). Vår

problemstilling manglet både P og O. Sammen med bibliotekar ved OsloMet utformet vi en søkestrategi (vedlegg 1) basert på et IIC-skjema med tilhørende liste med søkeord. IIC-skjemaet er et modifisert PICO-skjema:

I Intervensjon	Propofol, propofol-lipuro, propolipid
I Intervensjon	Remifentanil, remifentanil hydrochloride, Ultiva
C Comparison	Compatibility
Søkeord	Emulsion, drug stability, drug incompatibility, chemical stability, co-administration, fat droplet, droplets growth, PFAT5, lipid emulsion, drug formulation, particle size, lipid droplet, physical stability, physicochemical stability, y-site, y-injections

Å ikke benytte PICO kan være en svakhet for vår systematiske oversikt, at vi ikke har fullført alle anbefalte steg i prosessen. Vi mener likevel vi har klart å snu denne utfordringen til en styrke, for basert på den søkestrategien vi utformet ble det et omfattende, systematisk og oversiktlig litteratursøk som ga flere relevante treff.

4.2.2 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Slik oppsummerer vi forskning (FHI, 2018, pp. 38-40) omtaler to tilnæringsmåter for vurdering av inkluderte studier; risiko for systematiske feil i resultatene og kvaliteten.

Ved gjennomgang av laboratoriestudiene fant vi ikke et tydelig studiedesign, det var brukt litt ulike metoder. En kvalitetssikret tilpasset sjekklister for kvalitetsvurdering av laboratoriestudier eksisterte ikke, og er en svakhet for vår systematiske oversikt. For å kvalitetsvurdere de inkluderte studiene ble det utarbeidet en egen sjekklister basert på kriteriene til Lao et al. (2020) og Hecq, Bihin, Jamart, and Galanti (2017), og med god hjelp av biveileder som er farmasøyt. Vi endte opp med følgende sju metodespesifikke kvalitetskriterier:

Reproduserbarhet	Beskrivelse av legemidlenes navn, konsentrasjon, produsent, land og fortynningsvæske. Beskrivelse av engangsutstyret som blir brukt med navn, størrelse, produsent og land. Beskrivelse av analyseutstyrets navn, leverandør og land. Beskrivelse av valgt metode for gjennomføring av studien.
T0	Analyser av kombinasjonen skal være tatt rett etter blanding
Triplikater	For å eliminere feilkilder skal det gjennomføres minimum 3 analyser ved hvert analysetidspunkt.
Fysisk stabilitet	Se etter synlige partikler makroskopisk og/eller vurdere dråpestørrelse, utfelling og fargeendring mikroskopisk.
Kjemisk stabilitet	Legemiddelkonsentrasjonen skal være analysert med hjelp av HPLC-MS eller HPLC-UV for å se etter nedbrytning av legemidlene så konsentrasjonen faller.
Oppbevaringsbetingelser	Det skal komme fram hvordan prøvene har blitt oppbevart på laboratoriet; temperatur, lysforhold o.l.
pH	pH spiller en signifikant rolle i de aktive ingrediensenes løselighet og biotilgjengelighet. Ekstreme verdier kan i tillegg være ansvarlig for en signifikant nedbrytning av legemidlene (Brossard et al., 2013, p. 11). Derfor bør det gjennomføres pH målinger av hvert enkelt legemiddel før blanding og rett etter blanding (T0).

Systematiske feil kan påvirke resultatene, antall kriterier laboratoriestudiene innfridde var derfor avgjørende når vi vurderte faren for systematiske feil. Fordi vi antar at oppbevaringstemperatur er romtemperatur om ikke annet er opplyst, er eksempelvis kriteriet oppbevaringsbetingelser vektlagt mindre enn T0. Basert på kvalitetskriteriene ble studiene vurdert og klassifisert med grønn, gul eller rød farge. Grønn innfrir, gul innfrir delvis og rød innfrir ikke kvalitetskriteriene.

Interessekonflikter hos forfatterne av de inkluderte studiene er en bias som kan påvirke kvaliteten av studienes resultater (Holm & Hofmann, 2008, pp. 88-89). Etter diskusjon med veileder og biveileder har vi valgt å ikke ta med interessekonflikter som et eget

kvalitetskriterium. Vurdering og omtale av interessekonflikt hos forfatterne omtales i kapittelet 5- etiske betraktninger.

4.3 Kildekritikk

Vi mener vi har bygget oppgaven på et sterkt teoretisk rammeverk, med en blanding av fagbøker, nettsider og forskningsartikler. De anestesirelevante fagbøkene er fra blant annet pensumlisten til masterutdanningen. Henvisningene til lover og retningslinjer er hentet fra antatt troverdige nettsider som lovdata.no, NSF, anesthesisykepleierne NFS og OUS. Vi har tilstrebet å benytte oss av primærkilder, men sekundærkilder har blitt brukt der annet ikke har vært mulig. I tillegg har vi hatt fokus på å henvise til de nyeste utgavene av fagbøkene, om vi har hatt tilgang på dem.

Kildekritikk relatert til de inkluderte studiene omtales i kapittel 4.2.2 og 5.1.

5.0 Etiske betraktninger

Vi har delt de etiske betraktningene i to; betraktninger rundt de inkluderte studiene og betraktninger til anestesisykepleieren.

5.1 Etiske betraktninger rundt de inkluderte studiene

Ingen av de inkluderte laboratoriestudiene er gjennomført på mennesker eller dyr, men resultatene av studiene kan muligens ha konsekvenser for pasientene. Laboratoriestudienes mangel på etisk forankring kommer til syne ved at etiske perspektiver ikke blir omtalt i noen av studiene. Vi mener alle som forsker på elementer som kan anvendes til, eller ha potensielle konsekvenser for, mennesker eller dyr bør følge lover og retningslinjer som regulerer forskning på mennesker. Eksempler på lover og retningslinjer til etterfølgelse er Helseforskningsloven og Helsinkideklarasjonen. Helseforskningsloven (2009) har som formål å «*fremme god etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning*». Mens i Helsinkideklarasjonen (Førde, 2014) står det at forskningen må følge akseptable vitenskapelige prinsipper og utføres av vitenskapelig kvalifiserte personer, og at det forskningsetiske ansvaret hviler på forskeren.

Før inkludering av studier i en systematisk oversikt er det aktuelt å vurdere forskernes habilitet, som vil si å unngå blanding av roller og relasjoner som kan medføre interessekonflikter (Sønderland, 2009). Forskerne er selv ansvarlige for å avsløre alle økonomiske og personlige forhold som kan være ugunstig før de publiserer, og skal eksplisitt uttrykke om det foreligger potensielle interessekonflikter eller ikke for å unngå uklarheter (Holm & Hofmann, 2008, pp. 88-89; Polit & Beck, 2020, pp. 147-148). Fire av våre inkluderte studier har opplyst om mulig interessekonflikter; en har mottatt støttet fra et helseforetak, en har mottatt støtte fra forsvaret, en er støttet av legemiddelfirmaet som produserer Ultiva (remifentani) og en av forfatterne av den ene studien er styreleder i fagtidsskriftet hvor studien er publisert. De siste tre studiene har ikke opplyst om det finnes eller ikke finnes interessekonflikter. Vi mener det kan være både positivt og negativt når det opplyses om interessekonflikter. Når det er opplyst kan leserne ta det med i betraktningen, men når det ikke er opplyst kan ikke leserne vite om det foreligger interessekonflikter eller ikke og kan da anta at det ikke foreligger. Vi har også drøftet om type interessekonflikt har noe å si, hvor vi tenker det kan stilles mer spørsmål til resultatene om studien er støttet av et

legemiddelfirma kontra forsvaret. Alle studiene er publisert i fagfelle-vurderte tidsskrifter, vi konkluderer da med at de har vurdert interessekonfliktene til inkluderte studiene godt nok.

5.2 Etiske betraktninger til anesthesisykepleieren

Som anesthesisykepleiere skal vi jobbe etter både lover og etiske retningslinjer og prinsipper. Helsepersonelloven (2001) §4 sier at vi skal handle faglig forsvarlig og omsorgsfullt. I yrkesetiske retningslinjer punkt 2.1 står det at vi skal jobbe for å fremme helse og forebygge sykdom. I ikke skade-prinsippet ligger det at vi skal beskytte pasientene mot behandling som kan være til skade (Brinchmann, 2021, pp. 83-89, 100; NSF, 2019). Vi mener vårt valg av tema viser at vi tar vårt etiske ansvar på alvor siden vi har innhentet og sammenfattet forskning på et tema som teoretisk kan påføre pasientene skade, for å forebygge sykdom og beskytte pasientene mot behandlinger som potensielt kan være til skade.

6.0 Oppsummering

Vår erfaring er at forlikelighet generelt, og forlikelighetstabellen spesielt, er lite kjent blant både anestesisykepleiere og anestesileger. Reaksjonene vi har fått relatert til temaet har variert. Mange bekrefter manglende kjennskap til forlikelighetstabellen, og at de ser fram til å se hva vi har funnet. Andre kommentarer at propofol og remifentanil alltid har blitt administrert sammen, og at det allerede ville vært kjent i anestesimiljøet om det eksisterer en reell risiko for dråpeaggregering og (mikro)embolier.

Selv om en del av klinikerne har vanskelig for å tro at risikoen for embolier er så reell som enkelte av studiene beskriver at den teoretisk sett kan være, skriver Berge et al. (2021) at det er sannsynlig at problematikken rundt forlikelighet er underrapportert. At eventuelle komplikasjoner relatert til uforlikelighet kan maskeres av pasientenes underliggende sykdom, eller at en forverrelse av pasientens sykdomsbilde ikke kobles til legemiddelkombinasjoner som er administrert.

Kornør and Bradley (2008, p. 425) skriver at forskningsresultater ikke skal erstatte profesjonell ekspertise og erfaring, men må ses i sammenheng med praksisbasert kunnskap før de kan anvendes i klinisk praksis eller retningslinjer. Dette viser at ulike profesjoner, som farmasøyter og anestesipersonell i vårt tilfelle, må samarbeide før ledende retningslinjer blir endret. Da vil vi kunne forhindre en situasjon som nå, hvor en styrende retningslinje sier en ting mens klinikken praktiserer noe annet.

Referanser

- ANSF. (2016). Norsk standard for anestesi. Retrieved from <https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/f99njXla94iCUrYGJrm8qOM6nRwJscUypCJQM9IEb1KJd752LN.pdf>
- ANSF. (2020). Grunnlagsdokument for anestesisykepleie. Retrieved from <https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>
- Berge, V. S., Nezvalova-Henriksen, K., Nilsson, N., Andersson, Y., Brustugun, J., & Tho, I. (2021). Er legemidlene kompatible? *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*, 2, 32-36. Retrieved from https://admin.farmatid.no/sites/default/files/nft_nr_2-2021_32-36.pdf
- Brinchmann, B. S. (2021). De fire prinsippers etikk. In B. S. Brinchmann (Ed.), *Etikk i sykepleien* (5 ed., pp. 81-96). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Brossard, D., Chedrup-Legros, V., Crauste-Manciet, S., Fleury-Souverain, S., Lagarce, F., Odou, P., . . . Sautou, V. (2013). Key instabilities: Description and influence factors. In *Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations* (1 ed., pp. 9-12). Frankrike.
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., Wasnick, J. D., & Morgan, G. E. (2018). *Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology* (6 ed.). New York :: McGraw-Hill Medical.
- FHI. (2018). *Slik oppsummerer vi forskning* (Vol. 2021). Oslo: Folkehelseinstituttet.
- Førde, R. (2014). Helsinkideklarasjonen. Retrieved from <https://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helsinkideklarasjonen/>
- Haraldstad, A.-M. B., & Christophersen, E. (2008). Litteratursøk og personlige referansedatabaser. In P. Laake, B. R. Olsen, & H. B. Benestad (Eds.), *Forskning i medisin og biofag* (2 ed., pp. 147-186). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Hecq, J.-D., Bihin, B., Jamart, J., & Galanti, L. (2017). Criteria for Judging the Quality of a Publication on Physicochemical Stability of Ready to Use Injectable Drugs. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*, 2(2), 79-84. doi:10.1515/ptph-2017-0012
- Helsebiblioteket. (2016). Systematisk oversikt. Retrieved from <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
- Helseforskningsloven. (2009). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning*. Oslo: Lovdata.no Retrieved from <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44?q=lov%20om%20medWoSnsk%20og%20helsefaglig>
- Helsepersonelloven. (2001). *Lov om helsepersonell m.v.* Oslo: Lovdata.no Retrieved from <https://lovdata.no/lov/1999-07-02-64/§4>
- Holm, S., & Hofmann, B. (2008). Forsknings- og vitenskapsetikk. In P. Laake, B. R. Olsen, & H. B. Benestad (Eds.), *Forskning i medisin og biomedisin* (2 ed., pp. 66-89). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Kornør, H., & Bradley, P. M. (2008). Kunnskapsbasert praksis og kritisk vurdering av systematiske oversikter. In A.-M. B. Haraldstad, B. R. Olsen, & H. B. Benestad (Eds.), *Forskning i medisin og biofag* (2 ed., pp. 425-440). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Lao, G. C., Rodríguez Reyes, M., Roura Turet, J., Prat Dot, M., Soy Muner, D., & López Cabezas, C. (2020). Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: A systematic review. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 44(2), 80-87. doi:10.1016/j.medine.2018.08.008
- Legemiddelverket. (2018). Preparatomtale (SPC) Ultiva. Retrieved from https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9567.pdf
- McConnell, E. C., & Biddle, C. (2018). Nurse Anesthesia Research: Empowering Decision Making Through Evidence-Based Practice. In J. J. Nagelhout & S. Elisha (Eds.), *Nurse anesthesia* (6 ed., pp. 27-47). St. Louis, Missouri: Elsevier.

- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V., & Reinar, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert!* (2 ed.). Oslo: Akribe.
- NSD. (2018). Må jeg melde prosjektet mitt? Retrieved from https://nsd.no/personvernombud/meld_prosjekt/index.html?fbclid=IwAR3L3ua0H52Kdyvlo6gx8r2MUBII2Tmmmm56_zr1znCWtEmXy5nt6FNFBdQ
- NSF. (2019). Yrkesetiske retningslinjer. Retrieved from <https://www.nsf.no/sykepleiefaget/yrkesetiske-retningslinjer>
- Næss, T., & Strand, T. (2011). Farmakologi - forståelse og klinisk utøvelse. In I. L. Hovind (Ed.), *Anestesisykepleie* (2 ed., Vol. 3. opplag 2017, pp. 151-195). Oslo: Akribe.
- OUS. (2018a). Forlikelighet av infusjoner. Retrieved from <https://ehandboken.ous-hf.no/document/26943>
- OUS. (2018b). Forlikelighet i Y-sett. Retrieved from <https://ehandboken.ous-hf.no/api/File/GetFile?entityId=103213>
- OUS. (2020a). Innledning og avslutning ASA 1 og 2 - Felles. Retrieved from <https://ehandboken.ous-hf.no/document/98891>
- OUS. (2020b). Legemidler: Anestisigjennomføring og administrering av legemidler for anestesisykepleiere - OUS. Retrieved from <https://ehandboken.ous-hf.no/document/49354>
- Polit, D., & Beck, C. T. (2020). *Nursing Research: Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice* (11 ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- REK. (2015). Eksempler på virksomhet som ikke skal søke REK. Retrieved from https://helseforskning.etikkom.no/reglerogrutiner/soknadsplikt/sokerikkerek?p_dim=34999&_ikbLanguageCode=n&fbclid=IwAR0e0rVC9sIT_5HgBJj6EakTURSJ-qUDYDRIYmaDRf_Bc7plMrgtT-znwB4
- Spigset, O. (2019). G6 Interaksjoner. Retrieved from <https://www.legemiddelhandboka.no/G6/Interaksjoner>
- Sønderland, K. (2009). Helseforskningsloven. Retrieved from <https://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helseforskningsloven/>
- Tafur-Betancourt, L. A. (2017). The hidden world of drug interactions in anesthesia. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 45(3), 216-223. doi:10.1016/j.rcae.2017.06.004
- USP. Generell chapter: <729 > Globule size distribution in lipid injectable emulsions. . In: United States Pharmacopeia.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søk i Scopus (advanced search):

TITLE-ABS-KEY ((propofol OR propolipid OR propofol-lipuro) AND (remifentanil OR ultiva OR "Remifentanil hydrochloride") AND (compatibility OR emulsion OR "Drug stability" OR "Drug incompatibility" OR "Chemical stability" OR co-administration OR "fat droplet" OR "Droplets growth" OR pfat5 OR "Lipid emulsion" OR "Drug formulation" OR "Particle size" OR "Lipid droplet" OR "Physical stability" OR "Physicochemical stability" OR "y-site" OR "y-injection"))

Totalt antall treff: 90

Søk i Science Direct:

Propofol AND remifentanil AND compatibility

Totalt antall treff: 76

Søk i Embase, Medline og Chinal:

		Embase	Medline	Cinahl
1	Propofol	5 584	22 226	7 195
2	Propolipid	8	1	1
3	Propofol-Lipuro	107	21	3
4	1 OR 2 OR 3	55 685	22 227	7 196
5	Remifentanil	13 862	5 196	1 598
6	Ultiva	480	21	5
7	Remifentanil hydrochloride	55	32	12
8	5 OR 6 OR 7	13 863	5 196	1 599
9	4 AND 8	8 914	2 615	750
10	Compatibility	36 571	27 657	2 851
11	9 AND 10	11	3	1
12	Emulsion	47 245	36 688	2 104
13	10 OR 12	83 181	64 061	4 931
14	9 AND 13	41	14	2
15	Drug stability	65 640	45 277	1 582
16	13 OR 15	143 628	106 743	6 310
17	9 AND 16	49	16	2
18	Drug incompatibility	971	1 455	543
19	16 OR 18	144 073	107 450	6 632
20	9 AND 19	50	16	3
21	Chemical stability	7 034	6 200	277
22	19 OR 22	148 883	112 223	6 728
23	9 AND 22	50	16	3
24	Co-administration	17 377	12 308	1 465
25	22 OR 24	166 023	124 393	8 172
26	9 AND 25	66	25	6
27	Fat droplet	10 032	132	16
28	25 OR 27	175 744	124 509	8 182
29	9 AND 28	66	25	6
30	Droplets growth	9	11	1
31	28 OR 30	175 750	124 519	8 183
32	9 AND 31	66	25	6

33	PFAT5	33	15	12
34	31 OR 33	175 750	124 521	8 184
35	9 AND 34	66	25	6
36	Lipid emulsion	6 371	2 233	694
37	34 OR 36	175 750	124 521	8 184
38	9 AND 37	66	25	6
39	Drug formulation	118 618	23 330	167
40	37 OR 39	272 397	142 853	8 350
41	9 AND 40	100	25	6
42	Particle size	180 630	109 918	2 995
43	40 OR 42	422 528	238 337	11 157
44	9 AND 43	100	25	6
45	Lipid droplet	4 628	4 286	193
46	43 OR 45	423 833	242 479	11 340
47	9 AND 46	100	25	6
48	Fat emulsion, intravenous	24	3 979	1 287
49	46 OR 48	423 837	244 297	11 921
50	9 AND 49	100	25	6
51	Physical stability	3 669	2 757	143
52	49 OR 51	424 804	245 271	11 957
53	9 AND 52	100	25	6
54	Physicochemical stability	820	621	1
55	52 OR 54	425 021	245 479	11 957
56	9 AND 55	100	25	6
57	y-site	347	288	130
58	55 OR 57	426 794	247 763	12 067
59	9 AND 58	100	25	6
60	y-injection	29	20	4
61	58 OR 60	426 812	247 773	12 069
62	9 AND 61	100	25	6

Vedlegg 2: Forfatterveiledning til Inspira

Inspira er et vitenskapelig tidsskrift som publiserer fagfelleverderte artikler på norsk og engelsk. Fagfellevurdering gjennomføres dobbelt blindet. Tidsskriftet ønsker også å publisere tekster som ikke er fagfelleverderte, som for eksempel fagartikler eller caserapporter. Forfattere som ønsker å formidle fagstoff i annet format enn en vitenskapelig artikkel bes kontakte ansvarlig redaktør per mail: inspira789@gmail.com

Vi ser frem til å motta ditt bidrag!

Innhold

1. Før innsending av manuskript
2. Innsending av manuskript
 - Følg brev til redaktør
 - Tittelside
 - Sammendrag
 - Sjekkliste for rapportering
3. Artikkelenes struktur og innhold
4. Formatering av manuskript
5. Figurer
6. Referanser
7. Forslag til fagfeller
8. Vurderingsprosessen
9. Plagiatkontroll
10. Innsending av revidert manuskript
11. Godkjenning av manuskript

1. Før innsending av manuskript

- Manuskripter sendes inn elektronisk via tidsskriftets elektroniske plattform.
- Ved innsending skal manuskriptet være gjennomarbeidet og språkvasket.
- Vitenskapelige artikler skal være anonymisert og et følgebrev og en tittelside for artikkelen skal lastes opp separat under innsendelsen. Dersom anonymisering krever endringer i teksten i manuskriptet bør du laste opp ett fullstendig manus, og ett anonymisert manuskript. Se retningslinjer for anonymisering.
- Det forutsettes at artikkelen ikke er sendt til andre vitenskapelige tidsskrift samtidig. Artikkelen skal heller ikke være tidligere publisert. Deler av artikkelen kan ha vært publisert som abstract eller poster på konferanser.
- Erklæring om interessekonflikter inneholder opplysninger som kan ha betydning for eventuell publisering. Hvis noen av forfatterne har interessekonflikter, må dette oppgis når manuskriptet sendes inn. Økonomisk støtte til gjennomføring av studien må oppgis.
- Alle oppførte forfattere må tilfredstille kriteriene for forfatterskap. Se oversikt over kriterier.
- Manuskripter kan være på norsk eller engelsk.
- Antall ord er maksimalt 3000 for kvantitative artikler, maksimalt 5000 ord for kvalitative artikler og kunnskapsoppssummeringer/reviewer (sammendrag, figurer, tabeller og referanser ikke inkludert).

- Alle manuskripter skal følge oppsatte kriterier i denne forfatterveiledningen.

2. Innsending av manuskript

Følg brev til redaktør

I følgebrevet må forfatterne oppgi hva artikkelen tilfører av ny kunnskap, om tematikken er interessant for anestesi- og intensivsykepleiere, samt en redegjøring for hvorvidt resultatene er publisert tidligere (for eksempel som poster eller foredrag/abstract på en vitenskapelig konferanse). Videre skal eventuelle økonomiske interesser eller andre interessekonflikter oppgis. Følgebrevet bør ikke overskride en A4 side.

Tittelside

- Tittel på manuskriptet
- Forfatterens (forfatterenes) navn, tittel, arbeidssted og adresse til arbeidssted

Hvis det er flere forfattere presenteres i tillegg kontaktpersonens

- For- og etternavn, tittel (RN, MNsc, PhD el)
- Postadresse, E-postadresse
- Telefonnummer
- Antall ord (ikke medregnet tittel, sammendrag eller referanser)
- Antall figurer og tabeller

Sammendrag

Sammendraget struktureres etter følgende overskrifter:

- Bakgrunn
- Hensikt
- Metode
- Resultater
- Konklusjon

Lengde: maksimalt 300 ord.

3–5 nøkkelord oppgis direkte etter sammendraget

Sjekkliste for rapportering

Inspira oppfordrer forfattere om å følge aktuelle retningslinjer for rapportering av forskning fra <https://www.equator-network.org/>

Som innledning til artikkelens metodedel (se under) oppgis hvilken retningslinje som er fulgt. Utfylt sjekkliste legges ved som vedlegg ved innsending.

3. Artikkelens struktur og innhold

Artikler som bygger på empiriske studier struktureres etter IMRAD prinsippet som Introduksjon, hensikt, metode, resultater, diskusjon, konklusjon, kliniske implikasjoner og referanser:

Introduksjon/Bakgrunn: Bakgrunn for valg av emne/tematikk. Start generelt og spisse deretter mer inn mot studiens hensikt

Hensikt: Hensikt med studien/problemstilling(er)/forskningsspørsmål/hypoteser.

Metode: Forskningsdesign, datainnsamlingsmetode, gjennomføring/prosedyre (inkludert hvilken tidsperiode og år data ble samlet inn), analyse. Eventuelle godkjenninger (REK/Personvernombudet/andre relevante instanser) inkluderes under metodekapittelet. Dersom godkjenning(er) ikke er innhentet bør det beskrives hvorfor ikke. Det samme gjelder eventuelle *etiske betraktninger*. Som innledning til artikkelens metodedel oppgis hvilken retningslinje for rapportering av forskning fra <https://www.equator-network.org/> som er brukt (se også Sjekkliste for rapportering).

Resultater: Beskrivelse av resultatene, uten diskusjon. Resultater som fremstilles i tabeller, skal ikke gjentas i teksten. Hver tabell/figur skal ha en henvisning i teksten som viser til tabellen/figuren. Det er en fordel for forfattere som bruker kvantitativ metode, at de får studien vurdert av statistiker før den sendes inn. Tabeller og figurer må være lett lesbare, selvforklarende, og ikke strekke seg over ½ side.

Diskusjon: Studiens resultater drøftes i relasjon til problemstillingen og annen internasjonal relevant forskning. Validitets/reliabilitetsdiskusjon *kan* inkluderes i den generelle diskusjonen over studiens resultat (evt under metodekapittel), men gjerne under egen underoverskrift. Studiens begrensinger/svakheter settes til slutt i kapittelet, og angir hvilke konsekvenser disse har for tolkning av funnene, i tillegg til hva som evt er gjort for å utjevne disse.

Konklusjon: Kort oppsummering av artikkelen, implikasjoner for sykepleiepraksis, videre forskning og eventuelt teoriutvikling. Konklusjonen må fullt ut underbygges av funnene som er gjort.

4. Formatering av manuskript

- Artikkelmanuskript med vedlegg sendes inn som Word-dokument (.doc).
- Teksttypen skal være enten Cambria eller Times New Roman, skriftstørrelse 12. Linjeavstand skal være 1,5 cm.
- Overskriftene markeres med fete bokstaver, underoverskrifter i kursiv. Unngå for mange underoverskrifter.
- Det anbefales også ren tekst med minst mulig fet eller kursiv tekst, understreking, innrykk, deling av ord og lignende.
- Figurer og tabeller fremstilles på separate sider etter referanselisten- på samme dokument som selve artikkelteksten (se under Figurer og tabeller).
- Artikkelmanuskriptets tittel bør være kort (maks 20 ord), informativ og vekke interesse. Det skal ikke benyttes forkortelser i selve tittelen.
- Fremmedord og forkortelser forklares første gang de forekommer i teksten.
- Artikkelmanuskriptet skal følge Vancouver systemet (se under Referanser).

- Redaksjonen språkvaser antatte artikler, men forfatterne må sørge for at manuskriptet er korrekturlest før innsending.
- Antall ord er maksimalt 3000 for kvantitative artikler, maksimalt 5000 ord for kvalitative artikler og kunnskapsoppsummeringer/reviewer (sammendrag, figurer, tabeller og referanser ikke inkludert).

5. Figurer og tabeller

Artikkelen kan inneholde maksimalt 5 figurer og tabeller til sammen. Figurer og tabeller skal være selvforklarende og enkle å forstå.

Hver figur og tabell nummereres i den rekkefølgen som de forekommer i teksten.

Figurene og tabellene skal ha en kort og informativ overskrift. Overskriften plasseres over tabellen og under figuren. Mer spesifikk informasjon skrives under figuren/tabellen. Ønsket plassering av figurer/tabeller markeres i fortløpende tekst med fet skrift, eksempel: (Vennligst plasser tabell 1 her). Endelig vurdering av plassering gjøres av redaktør.

6. Referanser

Referanser angis etter Vancouver-systemet. Det vil si at referansene gis fortløpende nummer i parentes i teksten og føres fortløpende i referanselisten. Se fullstendig veiledning hos NTNU.

- Det angis opptil fem forfattere, deretter ”et al.”
- Alle tidsskrift skal føres opp i kortform, se oversikt her.
- Alle referanser som finnes på internett, skal ha oppgitt korrekt nettside samt nedlastingsdato.
- Referanser skal anføres med DOI (digital object identifier) der dette er tilgjengelig. Denne skrives inn som full lenke, uten punktum til slutt: <https://doi.org/xxxxx>

Eksempler på korrekt føring av referanser i referanselisten:

1. de Witt L, Ploeg J. Critical appraisal of rigour in interpretive phenomenological nursing research. *J Adv Nurs* 2006;55:215–29.
2. Fraser DM, Cooper MA. *Myles Textbook for Midwives*. London: Churchill Livingstone; 2003.
3. Dahl K, Heggdal K, Standal S. Sykepleiedokumentasjon. I: Kristoffersen NJ, Nortvedt F, Skaug E-A. (red). *Grunnleggende Sykepleie*. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2005.
4. Foucault M. Truth and power. I: Gordon C. (red). *Power/Knowledge: Michel Foucault*. New York: Pantheon Books; 1980 (s. 78–101).
5. Sosialdepartementet. Ny forskrift om kvalitet i pleie- og omsorgstjenesten 7/2003. 2003.
6. Lov av 2. juli 1999 nr. 4 om helsepersonell (helsepersonelloven). Tilgjengelig fra: <http://www.lovdatab.no/all/tl-19990702-064-008.html> (nedlastet 15.11.2007).
7. Karterud D. Den etiske akten. Den caritative etikken når pasientens fordringer er av eksistensiell art (doktoravhandling). Åbo: Åbo Akademis Förlag; 2006.
8. Leonardsen ACL, Grøndahl VA, Ghanima W, Storeheier E, Løken TA, et al. Evaluating patient experiences in decentralised acute care using the Picker Patient Experience Questionnaire; methodological and clinical findings. *BMC Health Services Research* 2017; 17:685. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2614-4>

Sitater og referanser i teksten:

Direkte sitater på inntil 3 linjer markeres med anførselstegn (foran og bak). Sitater på over 3 linjer skrives som et eget avsnitt med innrykk, uten anførselstegn. Se eksempler her:
Vancouver-stilen (NTNU)

Eksempler på korrekt føring av referanser i teksten: Ved henvisninger i selve teksten skrives forfatterens navn og referanse nummer i rund parentes etter forfatter, eksempel:

Morse (1) eller Redmond (2) asserts that the [...]

Henvisninger til flere verk føres i nummerert rekkefølge på følgende måte: (1-5)

Eller hvis rekkefølgen brytes adskilles med komma, for eksempel: (1,3,8) eller (2-5,8,10)

Flere studier (2-4,9) viser

Merk: Forfattere anmodes om kritisk å vurdere referansene både mht antall og at disse er av nyere dato, der dette er relevant.

7. Forslag til habile fagfeller

Artikkelforfatterne kan oppgi forslag til minst to habile fagfeller. For å unngå tvil om habilitet kan ikke fagfeller arbeide ved samme institusjon som artikkelforfatter(ne). Fagfeller kan heller ikke ha profesjonelle eller personlige bånd til artikkelforfatter(ne) som kan innebære tvil om habilitet.

8. Vurderingsprosessen

Redaksjonen tilstreber rask behandlingstid for artikkelmanuskript som sendes inn. I første omgang foretar redaktøren en vurdering om artikkelmanuskriptet refuseres, sendes tilbake til forfatter for revidering eller oversendes til fagfeller (referees/reviewers) for nærmere vurdering. InspirA bruker blindet fagfellevurdering hvor navn på både forfatter og fagfelle er ukjent for hverandre. Det er likevel en viss mulighet for gjenkjenning av forfattere siden fagmiljøene er relativt små.

Forfattere holdes fortløpende informert om prosessen via mail fra ansvarlig redaktør.

Artikkelmanuskripter som sendes redaksjonen, bedømmes først ut fra følgende kriterier:

- Er tematikken i artikkelmanuskriptet relevant for helsepersonell?
- Passer tematikken i artikkelmanuskriptet til tidsskriftets profil?
- Holder manuskriptet ønsket kvalitet for en forskningsartikkel?

Redaktøren og/eller redaksjonen kan forkaste artikkelmanuskriptet på innsendings-tidspunktet. Artikkelmanuskript som antas å være aktuelle, sendes til fagfellevurdering. Alle artikkelmanuskripter som sendes redaksjonen, må følge denne veiledningen. Manuskripter som ikke følger forfatterveiledningen, blir returnert til forfatterne selv om innholdet er relevant for tidsskriftet.

9. Plagiatkontroll

Vi gjør oppmerksom på at NOASP – Cappelen Damm Akademisk benytter plagiatkontrolltjenesten «iThenticate», som kontrollerer innholdet i innsendte bidrag opp mot allerede publisert forskningsarbeid og webmateriale.

10. Innsending av revidert manuskript

1. Etter fagfellevurdering blir artikkelen sendt tilbake til forfatter(e) med kommentarer fra både fagfeller og redaktør.
2. Endringer markeres av forfatter med “spor endringer” eller annen tydelig markering i et dokument markert “Artikkel med spor endringer”. Forfatternavn må ikke fremkomme.
3. Det sendes også inn et renskrevet dokument av forfatter, markert “Revidert artikkel”
4. Revidert artikkel skal følges av et brev til fagfeller og redaktør som nøye beskriver endringene og besvarer eventuelle kommentarer fra fagfellene/redaktør.

11. Godkjenning av manuskript

Forfatter får beskjed fra redaktøren om og når artikkelen er godkjent for publisering.