

RETNINGSLINJER FOR SYMPTOMLINDRENDE BEHANDLING



Norsk forening for palliativ medisin

INNHOOLD

INNHOOLD	2
FORORD	5
BAKGRUNN	5
Mandat for arbeidsgruppen	5
Arbeidsgruppens sammensetning.....	5
Arbeidsform	6
Finansiering	6
Symptomomfang	6
Planer videre.....	6
INNLEDNING	7
DEFINISJON	7
Hva er palliasjon?.....	7
PASIENTER OG UTFORDRINGER	7
Hvilke pasienter omfatter retningslinjene?	7
Utfordringer ved symptomlindrende behandling	8
Andre utfordringer ved behandling av alvorlig syke og døende	8
METODER	9
Metode for utarbeiding av retningslinjene	9
Metode for litteratursøk.....	10
Kriterier for evidensnivå	10
Nyttige nettadresser.....	10
Revisjon.....	10
SMERTE	11
DEFINISJON	11
ETIOLOGI OG FOREKOMST	11
UTREDNING	12
Anamnese	12
Klinisk undersøkelse	12
Supplerende undersøkelser.....	12
FOREBYGGING	12
Adekvat medisinerings	12
BEHANDLING	13
Generelle behandlingsprinsipper.....	13
Behandlingsstrategi	13
Medikamentell behandling	13
Annen behandling	15
LITTERATURSØK (EVIDENSGRADERING) OG REFERANSER	16
Referanser.....	16
DYSPNÉ	18
DEFINISJON	18
ETIOLOGI OG FOREKOMST	18
UTREDNING	18
Anamnese	18
Klinisk undersøkelse	19
Supplerende undersøkelser.....	19
FOREBYGGING	19

BEHANDLING	19
Symptomatisk behandling	19
Oksygenbehandling	20
Lindring av slimproblemer	21
Obstruktivt besvær	21
Kronisk respirasjonssvikt	22
LITTERATURSØK (EVIDENSGRADERING) OG REFERANSER	22
Referanser.....	22
KVALME	24
DEFINISJON	24
ETIOLOGI OG FOREKOMST	24
UTREDNING	24
Anamnese	24
Klinisk undersøkelse	25
Supplerende undersøkelser.....	25
BEHANDLING	25
Generelle tiltak	26
Medikamentell behandling, generelle prinsipper	26
Aktuelle medikamenter	26
Medikamentell behandling når verken årsak eller sannsynlig involvert(e) nevrotransmittor(er) er identifisert	27
Alternative, ikke-medikamentelle behandlingsmetoder.....	27
LITTERATURSØK (EVIDENSGRADERING) OG REFERANSER	28
Referanser.....	28
OBSTIPASJON	30
DEFINISJON	30
ETIOLOGI OG FOREKOMST	30
Generelle disponerende faktorer	30
Årsaker til ikke-obstruktiv obstipasjon	30
Årsaker til obstruktiv obstipasjon	31
UTREDNING	31
Anamnese	31
Klinisk undersøkelse	31
Supplerende undersøkelser.....	31
FOREBYGGING	31
Medikamentell profylakse.....	32
BEHANDLING	32
Behandling av ikke-obstruktiv obstipasjon	32
Behandling av obstruktiv obstipasjon	33
LITTERATURSØK (EVIDENSGRADERING) OG REFERANSER	33
Referanser.....	34
DELIRIUM	35
DEFINISJON	35
ETIOLOGI OG FOREKOMST	35
Predisponerende årsaker.....	35
Utløsende årsaker	35
UTREDNING	36
Anamnese	36
Klinisk undersøkelse	36
Supplerende undersøkelser.....	36
FOREBYGGING	37

BEHANDLING	37
Juridiske aspekter	39
Symptomatisk behandling	38
Behandling av deliriøse symptomer i livets aller siste fase	39
LITTERATURSØK (EVIDENSGRADERING) OG REFERANSER	39
Referanser.....	39

FORORD

Bakgrunn

Norsk forening for palliativ medisin (NFPM) vedtok på sitt årsmøte 19.11.2003 at foreningen i samarbeid med de regionale kompetansesentrene for lindrende behandling skulle nedsette en arbeidsgruppe til å utarbeide faglige retningslinjer for symptomlindrende behandling. Gruppen ble oppnevnt våren 2004, og hadde første møte 13.05.2004.

MANDAT FOR ARBEIDSGRUPPEN

1. Det skal utarbeides overordnede, faglige retningslinjer (guidelines) for de vanligste fysiske symptomer hos palliative pasienter, så som smerter, kvalme, obstipasjon, dyspne.
2. Retningslinjene skal være praktisk rettet. De skal angi prinsipper for utredning og behandling, og gi anbefalinger for medisinsk behandling. (Medisinsk behandling vil hovedsakelig være medikamentell terapi, men også andre behandlingsformer som kirurgi, strålebehandling og lignende.)
3. Retningslinjene bør være kortfattede og oversiktlige. Det skal ikke lages trinn-for-trinn prosedyrer eller en detaljert metodebok.
4. Retningslinjene bør i størst mulig grad følge Legeforeningens mal i heftet "Utarbeidelse av veileder for fagområdene".
5. Retningslinjene skal kunne anvendes i hele landet.
6. Retningslinjene skal i størst mulig grad være evidensbasert. Arbeidsgruppen må sette seg inn i foreliggende nasjonale og internasjonale anbefalinger. Gruppen vil ikke selv ha mulighet for kliniske forsøk eller inngående litteraturstudier. Arbeidsgruppen bør ha spesiell oppmerksomhet rettet mot "Retningslinjer for smertebehandling i Norge" og metodevurdering av smertebehandling ved langtkommen kreftsykdom i regi av SMM (Senter for medisinsk metodevurdering, senere inkorporert i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten).
7. Det skal lages en tidsplan for arbeidet. Det anbefales å søke prosjektmidler fra Legeforeningens Kvalitetssikringsfond.
8. Arbeidsgruppen har anledning til å foreslå justeringer i mandatet etter første møte.
9. Arbeidsgruppen skal bestå av 1(-2) representanter fra hvert av de regionale kompetansesentrene, ev supplert med ekstra medlemmer fra NFPM. Det bør være minst fem leger og to sykepleiere.

ARBEIDSGRUPPENS SAMMENSETNING

Nina Aass, Hilde Beate Gudim og Ørnulf Paulsen, Helseregion Sør
Per Engstrand og Wenche Mohr, Helseregion Øst
Jan Henrik Rosland, leder av arbeidsgruppen, Helseregion Vest
Stein Kaasa, Helseregion Midt-Norge
Bente Ervik, Marit S. Jordhøy og Rune Svendsen, Helseregion Nord

John Håvard Loge, Helseregion Øst, erstattet Ørnulf Paulsen fra januar 2005

ARBEIDSFORM

Gruppen har hatt fem møter og ett telefonmøte i tillegg til elektronisk korrespondanse og telefonsamtaler. Den største utfordringen har vært mandatets punkt 6, å ta stilling til evidens, dernest å enes om form og detaljnivå. Et utkast til retningslinjer ble lagt fram og diskutert på en tverrfaglig workshop arrangert av NFPM i forbindelse med Norsk Palliativ Forenings landskonferanse i Bodø i mai 2005. Innspillene fra workshopen ble tatt med i det videre arbeidet. Arbeidsgruppens endelige forslag til retningslinjer ble sendt til fagfelleevaluering hos norske og nordiske kolleger, og deres kommentarer er også tatt hensyn til i det foreliggende dokumentet.

Retningslinjene er redigert av Dagny Faksvåg Haugen og Jan Henrik Rosland.

FINANSIERING

Prosjektet er etter søknad tildelt midler fra Kvalitetssikringsfond I og II.

SYMPTOMOMFANG

Det er i denne omgang laget retningslinjer for følgende symptomer: Smerter, dyspné, kvalme, obstipasjon og delirium.

PLANER VIDERE

Det bør i neste omgang utarbeides retningslinjer for en del gjenstående fysiske symptomer og tilstander. Deretter ser NFPM for seg en tredje fase med utarbeidelse av retningslinjer for håndtering av pasientens psykiske, sosiale og åndelige/eksistensielle symptomer og problemer. En mer tverrfaglig sammensatt gruppe vil da være nødvendig.

INNLEDNING

Definisjon

HVA ER PALLIASJON?

Palliasjon er aktiv behandling, pleie og omsorg for pasienter med inkurabel sykdom og kort forventet levetid. Lindring av pasientens fysiske smerter og andre plagsomme symptomer står sentralt, sammen med tiltak rettet mot psykiske, sosiale og åndelige/eksistensielle problemer. Målet med all behandling, pleie og omsorg er best mulig livskvalitet for pasienten og de pårørende. Palliativ behandling og omsorg verken fremskynder døden eller forlenger selve dødsprosessen, men ser på døden som en del av livet. Denne behandlingsmodell er også anvendelig tidligere i sykdomsforløpet samtidig som det gis kurativ eller livsforlengende behandling.

European Association for Palliative Care (EAPC) / Verdens helseorganisasjon (WHO)

Palliasjon har sitt utspring i hospicebevegelsen, og definisjonen bygger på hospicefilosofien. Palliasjon som medisinsk fagfelt kjennetegnes av følgende:

- Lindring av smerter og andre plagsomme symptomer, med bakgrunn i både fysiske, psykiske, sosiale og åndelige/eksistensielle forhold, står sentralt.
- Pasienten og familien trenger en bred tilnærming fra mange profesjoner. Lege og sykepleier vil være de mest sentrale, men prest, fysioterapeut, sosionom, ernæringsfysiolog, ergoterapeut og psykolog kan alle gi viktige bidrag i et behandlingsteam.
- Nærhet til hjemmet står sentralt i planlegging av behandling, pleie og omsorg.
- Palliativ medisin er vitenskapelig basert på samme måte som andre medisinske fagområder. Det er et stort behov for forskning og fagutvikling hos denne pasientgruppen.

Pasienter og utfordringer

HVILKE PASIENTER OMFATTER RETNINGSLINJENE?

De fleste pasienter med en langtkommen, progressiv, uhelbredelig sykdom trenger lindring av plagsomme symptomer.

Den største gruppen er pasienter med langtkommen kreftsykdom. Det er beregnet at ca 15 000 kreftpasienter i Norge i dag trenger kvalifisert behandling for lindring av smerter og andre plagsomme symptomer. Disse pasientene befinner seg på alle nivåer i helsetjenesten.

Ca 95 % av pasientene på palliative enheter er kreftpasienter.

I tillegg kommer pasienter med progressive nevrologiske sykdommer, samt andre pasienter med langtkommen, uhelbredelig sykdom, f eks hjertesykdom, lungesykdom eller AIDS.

Disse retningslinjene er hovedsakelig skrevet med tanke på kreftpasienter. Behandlingsprinsippene og anbefalingene vil som regel også kunne anvendes for pasienter med annen langtkommen, uhelbredelig sykdom.

I terminalfasen vil en stor andel pasienter få plagsomme symptomer, uavhengig av underliggende dødsårsak. Det er et mål at alle døende pasienter skal få god symptomlindring, og retningslinjene ønsker å bidra til dette.

UTFORDRINGER VED SYMPTOMLINDRENDE BEHANDLING

Målet med palliasjon er best mulig livskvalitet og kontroll av plagsomme symptomer ved ukontrollerbar sykdom.

Kartlegging og vurdering av effekt

Effektiv symptomlindring forutsetter god kartlegging av pasientens plager. Pasienter i palliativ fase bør følges regelmessig med symptomregistrering ved hjelp av ESAS eller tilsvarende kartleggingsverktøy.

Objektive mål er ofte lite egnet som effektparametre i palliativ behandling. Systematisk registrering av symptomintensitet er derfor også nødvendig for å dokumentere effekten av iverksatte tiltak.

Prinsipper for symptomlindring

Det er viktig å huske følgende prinsipper for effektiv symptomlindring:

- Still en diagnose av den bakenforliggende mekanisme eller årsak til symptomet
- Angrip årsaken så sant det er mulig
- Individualiser behandlingen
- Gjør behandlingen så enkel som mulig

Effektiv symptomlindring forutsetter også trygghet og god ivaretagelse av pasienten og hans/hennes behov. Nære pårørende må også ivaretas. Et godt terapeutisk miljø vil få pasienten til å føle seg trygg og slappe av slik at man når lenger med de behandlingmessige tiltak. Fortløpende saklig, men skånsom informasjon om sykdomsutvikling og behandling er et viktig middel til å beholde en god og åpen kommunikasjon mellom pasient/pårørende og behandlingsteamet.

Alle tiltak bør fortløpende vurderes utfra intensjon og effekt, der virkning og bivirkninger veies opp mot hverandre. Pasientens og de pårørendes ønsker må hele tiden tas med i vurderingen, og best mulig livskvalitet må være hovedmålet.

ANDRE UTFORDRINGER VED BEHANDLING AV ALVORLIG SYKE OG DØENDE

Et sammensatt sykdomsbilde

Pasienter med uhelbredelig, progressiv sykdom kjennetegnes av et sammensatt symptom-bilde som varierer over tid og ofte endres raskt. Symptomene skyldes ofte både den aktuelle sykdommen, andre kroniske sykdommer og gjennomgått behandling. I tillegg kan sykdomsbildet kompliseres av infeksjoner og svikt i vitale funksjoner. Pasientene har som regel behov for en rekke ulike medikamenter, som i seg selv kan gi nye, behandlingstrengende bivirkninger og i tillegg risiko for utilsiktede medikamentinteraksjoner og -intoleranse. Vekttap, endret metabolisme og sviktende organfunksjoner kan gi bivirkninger av medikamenter, også av preparater som pasienten tidligere har tolerert. Mange får behandling med kortikosteroider, som svekker immunforsvaret ytterligere og også kan maskere infeksjoner og andre komplikasjoner.

For å begrense den medikamentelle behandlingen bør det stilles spørsmål ved verdien av ulike typer forebyggende og livslang behandling. Unødvendige medikamenter bør seponeres. Dette gjelder særlig behandling/profylakse av hjerte/kar-sykdommer. Antihypertensiva og statiner vil f eks ofte kunne reduseres eller seponeres når den maligne sykdommen skrider fram.

Væske- og næringstilførsel

Når sykdommen har en utbredelse som hemmer inntak av mat og drikke, vil det være en fortløpende diskusjon om å opprettholde tilførsel av medikamenter, væske og næring. Et generelt prinsipp er at det er pasientens totale sykdoms- og funksjonstilstand som avgjør om behandling skal kontinuieres eller seponeres. Dersom sykdommen gir en stopp i fordøyelseskanalen som ikke er tilgjengelig for kirurgi eller annen behandling, mens allmenntilstanden for øvrig er relativt god, vil det være naturlig å tilby parenteral tilførsel av væske og ernæring. Det samme kan være tilfelle for å hjelpe pasienten over en kneik, f eks postoperativt eller i forbindelse med en infeksjon. Skal det gis ernæring, er man avhengig av en god venetilgang, oftest som sentralvenøs tilgang i form av Hickman-kateter eller venoport. Dette innlegges av anestesilege eller kirurg. I kortere perioder kan egnede ernæringsløsninger gis i perifere vener.

Er det ikke aktuelt å gi næringsløsninger, kan både væske og medikamenter gis subcutant. 1-2 liter saltvann eller glukose daglig kan relativt uproblematisk infunderes på voksne via subcutan nål på abdomen eller lår dersom infusjonssted flyttes daglig.

Terminalfasen

Når livet går mot slutten, vil matlyst og ofte også tørste forsvinne. I denne fasen er det ikke aktuelt å gi næringsløsninger, og som hovedregel heller ikke parenteral væsketilførsel. Godt munnstell kombinert med små slurker vann eller isbiter lindrer ubehag og ev tørste. Pågående symptomlindrende behandling bør kontinuieres. Nye behov for smerte- og symptomlindring kan også oppstå i terminalfasen. Dersom peroral medikamentbehandling ikke er mulig, vil subcutane injeksjoner fungere bra for de fleste aktuelle injeksjonspreparater. Medikamentene kan gis som bolusdoser via subcutan butterflynål eller på egnede pumper som kontinuerlige subcutane infusjoner, ev supplert med bolusdoser ved symptomgjennombrudd. Sprøyten byttes minimum en gang i døgnet. Nålen bør byttes 2-3 ganger ukentlig eller ved lokal irritasjon. Inntil tre medikamenter kan blandes i samme sprøyte, kfr blandbarhetstabeller, f eks <http://www.pallmed.net/>. Alternativt kan pasienten ha en butterflytilgang til hvert medikament slik at bolusdoser kan gis ved behov uten at man trenger å skylle mellom hver dose.

I de tilfeller det allerede er etablert permanent venøs tilgang, kan det være naturlig å benytte denne.

Det arbeides med standard kombinasjonspakninger som inneholder smertestillende, beroligende, kvalmestillende og slimreducerende preparater for bruk i terminalfasen.

Metoder

METODE FOR UTARBEIDING AV RETNINGSLINJENE

- Retningslinjene er basert på
 1. systematisk litteratursøk og
 2. gjeldende anbefalinger, der Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed. 2004, er basisdokumentet.

- På områder der det ikke finnes dokumentasjon innenfor palliasjon, har man benyttet dokumentasjon fra andre fagfelt der representativitet og validitet er kommentert med hensyn på overførbarhet til palliasjon.
- Evidensnivå er vurdert utfra tilgjengelig litteratur etter gitte kriterier (se nedenfor).

METODE FOR LITTERATURSØK

- For alle emner er det søkt i databasene PubMed og Cochrane Library.
- I PubMed er det søkt på spesifiserte søkeord med begrensningen (Limits: Publication types): Randomized Controlled Trial, Review og Meta-Analysis.
- Dette er supplert med åpne søk etter artikler utgitt etter avsluttet litteratursøk for RCT, begrenset til de siste fem år.
- Er det foretatt søk i andre databaser, er dette oppgitt under de enkelte emner.
- Søkeord er oppgitt under de enkelte emner.

KRITERIER FOR EVIDENSNIVÅ

A: Minst en RCT i tillegg til annen litteratur av god kvalitet og konsistens som støtter den aktuelle anbefalingen.

B: Støtte i godt gjennomførte kliniske studier, men ingen RCT.

C: Dokumentasjon fra rapporter utarbeidet av ekspertkomitéer eller vurdering fra respekterte kliniske autoriteter, men ingen direkte klinisk evidens av god kvalitet.

F eks: Finner man kun støtte i Oxford Textbook of Palliative Medicine, vurderes det som evidens C.

HSTAT Guide to Evidence Grading:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat6.table.9286>

NYTTIGE NETTADRESSER

<http://www.sign.ac.uk/>

<http://www.palliative.org/>

<http://www.palliative-medicine.org/>

<http://www.mdanderson.org/>

<http://www.palliativedrugs.com>

REVISJON

Retningslinjene skal revideres hvert 3.-5. år.

SMERTE

Definisjon

Smerte er definert som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller som beskrives som vevsødeleggelse.

International Association for the Study of Pain (IASP)

Smerte er altså en opplevelse som kan ha andre årsaker enn vevsskade. Smerte er et sammensatt fenomen, som influeres av fysiske, psykiske, sosiale, kulturelle og åndelige/eksistensielle forhold. I palliasjon brukes begrepet "total pain" for å illustrere dette. Ved alvorlig kreftsykdom må vi likevel anta at fysisk vevsskade som regel utgjør et hovedelement i smerteopplevelsen.

Smerte forbundet med vevsskade trenger en ytterligere klassifisering. Ofte benyttes en patofysiologisk inndeling etter årsaksmekanisme:

- *Nociceptiv smerte* er betegnelsen for smerte forbundet med vevsskade. Denne deles i somatisk nociceptiv smerte (oppstår i hud og bindevev) og visceral nociceptiv smerte. Visceral smerte skiller seg først og fremst fra somatisk smerte ved upresis lokalisering og følsomhet for strekk.
- *Nevropatisk smerte* skyldes direkte påvirkning av smerteførende nervefibre eller nervebaner i sentralnervesystemet.
- Smerte som ikke kan forklares, benevnes idiopatisk smerte.

Klinisk snakker man om *akutt* og *kronisk* smerte, der kronisk betyr at samme type smerte har vedvart i mer enn tre måneder. Vi bruker begrepet *gjennombruddssmerte* (break-through pain) for episodiske smerter som bryter gjennom på tross av behandling.

Kreftpasienter kan ha alle typer smerte samtidig, og det er ofte nødvendig med ulik tilnærming til de forskjellige smertetyperne.

Etiologi og forekomst

Ca 40-50 % av pasienter som rammes av kreft, har plagsomme smerter. Ved langtkommen kreftsykdom angir 70–80 % av pasientene behandlingskrevende smerte, som kan være både nociceptisk (somatisk og visceral) og nevropatisk.

Smerte hos kreftpasienter kan være

- tumorrelatert (ca 70 % av all kreftsmerte). Ulike krefttyper har til dels forskjellig smertemønster. Endring i smertemønster hos den enkelte pasient skyldes oftest endring i tumor eller vekst av metastaser.
- behandlingsrelatert (ca 20 % av kreftsmerte), forårsaket av strålebehandling, kirurgi eller kjemoterapi
- relatert til generell svekkelse som følge av alvorlig sykdom (f eks liggesår, obstipasjon, mucositt, herpes zoster, muskelatrofi pga kakeksi)
- uten sammenheng med kreftsykdommen (f eks iskemisk hjertesykdom, artrose og andre degenerative plager)
- forsterket av psykososiale og/eller åndelige/eksistensielle forhold

- forsterket av langvarig dårlig smertekontroll

Utredning

Individuell tilnærming er nødvendig på grunn av ulike smertemekanismer samt endringer i smertebildet gjennom sykdomsforløpet. Dette krever systematisk, nøyaktig og gjentatt diagnostikk.

Det er viktig å bruke verktøy for diagnostikk av smerteintensitet, -karakter og -lokalisasjon, samt for evaluering av behandlingseffekt, f eks ESAS og smertekart.

ANAMNESE

Følgende forhold vektlegges:

- Tumortype og -utbredelse
- Tidsaspekt
- Gjennomgått tumorrettet behandling
- Gjennomgått og aktuell smertebehandling
- Komorbiditet
- Kartlegging av smertemønster (hvilesmerter, relasjon til aktivitet, døgnvariasjon, gjennombruddssmerter)
- Pasientens generelle situasjon (psykososiale og eksistensielle aspekter)
- Smertens betydning for pasienten (og pårørende)

KLINISK UNDERSØKELSE

Grundig generell undersøkelse inkludert nevrologisk undersøkelse. Kartlegg spesielt sensibilitetsforstyrrelser med tanke på nevropatisk smerte.

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

Basert på anamnese, symptomer og funn ved klinisk undersøkelse:

- Blodprøver med infeksjonsstatus og se-Ca
- Radiologisk diagnostikk (f eks skjelettrøntgen, CT thorax/abdomen, MR hjerne/columna, UL pleura/pericard/galleveier/urinveier)
- Ev nukleærmedisinsk diagnostikk eller nevrofysiologisk undersøkelse

Gjentakelse av undersøkelser må alltid vurderes når smertemønsteret endrer seg.

Forebygging

ADEKVAT MEDISINERING

- Kontinuerlig analgetikatilførsel som holder grunnsmerten i sjakk
- Adekvat opplegg for gjennombruddssmerter

Behandling

GENERELLE BEHANDLINGSPRINSIPPER

- Helhetlig vurdering av pasientens smerteproblem
- Medikamentell behandling relateres til smerteintensitet, smertemønster, smertetype og pasientens allmenntilstand
- WHO's smertetrapp er grunnleggende for behandling av kreftsmarter
- Hovedprinsippet er faste doser peroralt samt behovsmedisinering for gjennombrudds-smarter
- Pasienter som får opioider, skal ha laksantia profylaktisk
- Skriftlig behandlingsplan bør foreligge
- Ved nyoppståtte smerter bør effektiv lindring kunne oppnås innen tre døgn. Dette forutsetter kontinuerlig oppfølging og dosejustering.
- Ved manglende effekt tross adekvat behandlingssopplegg skal høyere kompetansenivå konsulteres
- Man bør tilstrebe et behandlingssopplegg som praktisk lar seg gjennomføre med hensyn til levering og administrering. Dette angår forhold som tilberedning, blandbarhet og holdbarhet av medikamenter/løsninger og ressurser i f eks hjemmesykepleien. Standardmedikamenter bør i hovedsak brukes.
- Andre smertelindrende tiltak bør vurderes fortløpende, eksempelvis fysikalsk behandling inkludert TENS og akupunktur, og psykologiske behandlingstiltak inkludert avspenning, autogen trening og hypnose.

BEHANDLINGSSTRATEGI

- Årsaksrettet behandling (kirurgi, hormonbehandling, cytostatika- og/eller strålebehandling) skal alltid vurderes
- WHO's reviderte smertetrapp for kreftpasienter innebærer at man gir pasienten et depotpreparat av sterke opioider dersom NSAIDS/paracetamol i adekvate doser ikke er tilstrekkelig
- Tilleggsbehandling med andre smertelindrende medikamenter må alltid vurderes ved langtkommen kreftsykdom (se nedenfor og tabell 3)
- Invasiv smertebehandling (blokader, spinal/epidural applikasjon og nevrolyse) vurderes ved utilstrekkelig lindring
- Nevrolytiske blokader bør vurderes tidlig i forløpet ved pankreaskreft

MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Ikke-opioide analgetika

- *NSAIDS* demper effektivt smerte ved inflammasjon relatert til tumor og skjelettaffeksjon
- Det er ikke påvist sikker forskjell i effekt mellom ulike *NSAIDS*
- Alvorlige bivirkninger er hyppige, og smertelindrende effekt må alltid veies opp mot bivirkninger. Ulcusprofylakse anbefales.
- Dersom et NSAID ikke gir overbevisende effekt etter 1-2 uker, bør det seponeres
- *Paracetamol* har en gunstig bivirkningsprofil, og har dokumentert effekt mot moderate, akutte smerter.

- Paracetamol kan kombineres med NSAIDS, og har vist additiv virkning ved akutte smerter. Tilsvarende dokumentasjon finnes ikke for kreftrelaterte smerter

Kombinasjon med opioider

- Dersom pasienten ikke oppnår effektiv lindring med NSAIDS/paracetamol, anbefales tillegg med fast dosering av et sterkt opioid som neste behandlingstrinn.
- Trinn II-medikamenter (svake opioider) har en begrenset effekt ved kreftrelatert smerte. I praksis vil man ofte hoppe over trinn II.
- Paracetamol anbefales kontinuert sammen med opioider dersom pasienten kan ta medikamentet per os, men det finnes ingen overbevisende dokumentasjon for paracetamols betydning for analgesi under pågående behandling med sterke opioider

Opioider

- Ingen studier viser systematiske forskjeller mellom ulike opioider
- Morfin bør være førstevalget
- Ved oppstart er det like effektivt å starte med morfin i form av et depotpreparat som med "hurtigvirkende" preparat, og bivirkningene reduseres
- I oppstartsfasen bør hver doseøkning være på minst 25 %
- Ved sterkt nedsatt nyrefunksjon risikerer man en opphopning av morfin og aktive morfinmetabolitter. Vurder da et annet opioid, se tabell 1.
- I prinsippet er det ingen maksimaldoser for de ulike opioider. Det er bivirkningene som begrenser dosen. Ved utilstrekkelig effekt tross høye doser kan derfor skifte av administrasjonsform eller opioid forsøkes.
- Ved plagsomme bivirkninger kan også skifte til et annet opioid forsøkes. Kvalme som oppstår i tilslutning til opioidbehandling: Se retningslinjer for kvalmebehandling

Tabell 1: Ekvivalenstopotens i forhold til peroral morfin

Medikament	Ekvivalenstopotens	Virkningstid
Kodein	1/10	3-5 timer
Tramadol	1/5	2-4 timer
Oksykodon	1,5-2	3-4 timer
Hydromorfon	5-7,5	4-5 timer
Fentanyl (transdermalt)	100	72 timer
Metadon	4 (<90 mg morfin/dag)	8 timer
	8 (90-300 mg morfin/dag)	
	12 (>300 mg morfin/dag)	

Administrasjonsform for opioider

- Peroral eller transdermal behandling anbefales så lenge den er gjennomførbar
- Parenteral behandling er mer ressurskrevende og oftest vanskeligere å styre. Den anbefales derfor bare til terminale pasienter eller der tarmabsorpsjonen er usikker, eller der peroral behandling er vanskelig av andre årsaker (kvalme, svelgvansker).
- Biotilgjengelighet varierer mellom de ulike opioider, bruk derfor tabell ved konvertering fra peroral eller transdermal behandling til annen administrasjonsform (se tabell 2).
- På grunn av store individuelle variasjoner vil det som regel være nødvendig med ny titrering for å oppnå optimal effekt etter skifte.

Tabell 2: Ekvianalgetiske doser for konvertering av opioider

Ekvianalgetisk dose og konvertering			
Medikament	Peroralt	sc/iv	Rektalt
Morfin	30 mg	10 mg	30 mg
Fentanyl	---	100 ug	---
Oksykodon	15-20 mg	10 mg	
Hydromorfon	6 mg	1,5 mg	6 mg
Metadon	Egen konverteringstabell	½ oral	Lik oral

Behandling av gjennombruddssmerte

- Hurtigvirkende opioid gis peroralt i enkeltdoser tilsvarende ca 1/6 av total døgndose. Gjentas ved behov, men det bør gå minimum 30 min mellom dosene i påvente av effekt.
- Alternativt kan fentanyl munnpinne (Actiq®) forsøkes. Dosen titreres individuelt, effektiv smertelindring kan oppnås etter 15 min.
- Behandling av gjennombruddssmerter med intravenøse injeksjoner gir meget rask effekt. Et behandlingsopplegg basert på intravenøs tilførsel er imidlertid ressurskrevende og binder pasienten til behandlingsapparatet, og bør derfor i størst mulig grad unngås.

Adjuvant medikamentell behandling

- Ved utilstrekkelig smertelindring anbefales ofte tillegg av ett eller flere medikamenter med analgetisk tilleggseffekt
- Aktuelle medikamentgrupper er antidepressiva, antiepileptika, lokalanestetika, NMDA-antagonister, alfa2agonister og kortikosteroider (tabell 3).
- Det er vanskelig å påvise systematiske effekter av disse medikamentgruppene ved kliniske studier, og effekten begrenses ofte av plagsomme bivirkninger

Tabell 3: Aktuelle adjuvante medikamenter

Antidepressiva	Antiepileptika	Andre medikamenter
Tricykliske	Karbamazepin	Ketamin
Kombinerte 5-HT-NA reopptakshemmere (Selektive 5-HT reopptakshemmere har ikke dokumentert effekt)	Gabapentin Lamotrigen	Klonidin Klonazepam
	Pregabalin	Prednisolon/Deksametason

Spesielle smerteutfordringer

- Visceral smerte: Blokader bør vurderes tidlig
- Nevropatisk smerte: Erfaringsmessig er det verd å forsøke antiepileptika og/eller antidepressiva, ev kortikosteroider. Blokader kan være effektive.
- Skjelettsmerte: Strålebehandling bør alltid vurderes. Kortikosteroider i adekvate doser kan forsøkes.

ANNEN BEHANDLING

Årsaksrettet behandling bør alltid vurderes, også ved avansert sykdom. Strålebehandling, kirurgi, kjemoterapi, hormonterapi og bisfosfonater er aktuelle muligheter.

Palliativ strålebehandling

Strålebehandling lindrer effektivt smerter relatert til skjelettmetastaser (god dokumentasjon).

- Behandling med en enkeltfraksjon er effektivt og bør foretrekkes ved skjelettmetastaser.
- Fraksjonert behandling over dager til få uker bør velges der det er viktig å oppnå en tumorreduserende effekt

Strålebehandling kan også ha smertelindrende effekt ved bløtdelsmetastaser.

Kirurgi

Stabiliserende kirurgi ved patologiske frakturer, avlastning ved tarmobstruksjon og ulike typer stenting er eksempler på prosedyrer som gir svært effektiv symptomlindring og må vurderes langt ut i sykdomsforløpet. Kirurgi bør også vurderes ved tverrsnittslesjoner.

Kjemo- og hormonterapi

Kjemoterapi og hormonbehandling kan gi god symptomlindring. Onkolog er en viktig samarbeidspartner.

Bisfosfonater

Den smertelindrende effekten er begrenset og krever lang behandlingstid. Bisfosfonater reduserer skjelettrelaterte hendelser (brudd), men først etter minst seks måneders behandling.

Andre behandlingstiltak

Smertelindrende fysioterapeutiske tiltak bør vurderes fortløpende. Avlastende hjelpemidler kan forebygge og lindre smerter. Ivaretagelse av psykososiale og åndelige/eksistensielle behov er avgjørende for pasientens totale smerteopplevelse.

Litteratursøk (evidensgradering) og referanser

Det er ikke foretatt systematisk litteratursøk på smerte og palliasjon. Retningslinjene bygger i hovedsak på rapporten "Lindring av smerter hos kreftpasienter", som ble publisert av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i desember 2005 (ref nr 6). Denne rapporten er laget på bakgrunn av en grundig og systematisk litteraturgjennomgang og anses derfor som dekkende basis for evidens. Det vises også til "Retningslinjer for smertebehandling" utgitt av Den norske lægeforening i mai 2004 (ref nr 7).

REFERANSER

1. McGuire DB. Occurrence of cancer pain. J Natl Cancer Inst Monogr 2004; 32: 51-6
2. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet 1999; 353: 1695-700
3. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. Palliat Med 2005; 19: 477-84
4. Zekry HA, Bruera E. Regional pain syndromes in cancer patients. Curr Rev Pain 2000; 4: 179-86
5. Sindrup SH. Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 637-8
6. Kongsgaard U, Kaasa S, Dale O, Ottesen S, Nordøy T, Hessling SE, von Hofacker S, Bruland ØS, Lyngstadaas A. Lindring av smerter hos kreftpasienter. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005

Retningslinjer for symptomlindrende behandling, NFPM 2007

7. Bell RF, Christensen TB, Heie RA, Gudim HB, Haaland A, Henrichsen T, Jahnsen JU, Jørum E, Kvikstad A, Staff PH, Stubhaug B, Mellin-Olsen J. Retningslinjer for smertebehandling i Norge. Oslo: Den norske lægeforening, 2004

DYSPNÉ

Definisjon

Subjektiv opplevelse av pustebesvær hos pasienter med sykdom i lunger og/eller andre organer som påvirker respirasjonssystemet.

- Dyspné har ofte et kronisk forløp. Plagene utløses spesielt ved anstrengelser, og forsterkes av angst.
- Det er ofte lite samsvar mellom pasientens opplevelse og de objektive funn
- Dyspné er vanskeligere å behandle enn smerter, og gir dårlig livskvalitet og reduserte leveutsikter
- Dyspné i hvile eller utløst av minimale anstrengelser er et dårlig prognostisk tegn
- Akutt oppstått dyspné kan være forårsaket av akutt respirasjonssvikt, en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbart tilsyn og vurdering av lege

Etiologi og forekomst

Ved siden av smerter er dyspné en av de hyppigst forekommende plager ved langtkommen kreftsykdom. Dyspné er sammen med hoste hovedsymptomet hos pasienter med langtkommen lungekreft eller lungemetastaser.

Hos pasienter som trenger lindrende behandling for ikke-malign sykdom, slik som langtkommen hjerte- og lungesykdom, er dyspné det dominerende symptomet.

Årsaksmekanismer for dyspné

Dyspné kan være

- direkte tumorrelatert pga tumorinnvekst i alveoler, bronkier og pleura som gir redusert ventilatorisk reserve (både restriktiv og obstruktiv ventilasjonspåvirkning)
- indirekte relatert til grunnsykdommen gjennom komplikasjoner (pneumoni, lungeemboli, anemi, kakeksi, pleuravæske, ascites)
- behandlingsrelatert (lungetoksisitet/pneumonitt, lungefibrose)
- relatert til andre, tilstøtende sykdommer (KOLS, hjertesvikt)
- relatert til angst (panikkanfall)

Utredning

ANAMNESE

Følgende forhold må vektlegges:

- Tidsforløp
- Døgnvariasjon
- Tidligere hjerte-/lungesykdom
- Utløsende faktorer
- Innvirkning på søvn

KLINISK UNDERSØKELSE

Undersøkelsen må være målrettet, og spesielt vurdere respirasjonsmønster og respirasjonsfrekvens.

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

- Blodprøver med hemoglobin og infeksjonsstatus
- Pulsoksimeter-saturasjonsmåling i hvile og ved anstrengelse, med og uten oksygentilførsel
- Radiologisk undersøkelse (rtg thorax, CT thorax)

Andre aktuelle undersøkelser brukes årsaksrettet og må styres av anamnese og kliniske funn:

- Spirometri
- Full lungemedisinsk utredning med bronkoskopi
- Arteriell blodgassanalyse ved mistanke om respirasjonssvikt

Akutt oppstått dyspné krever rask og aktiv diagnostikk for å finne årsaken og sette inn adekvat behandling.

Forebygging

- God ivaretagelse i et trygt medisinsk miljø er avgjørende for at pasienten klarer å mestre sine plager. Dette har også stor betydning for pårørende.
- Frisk luft. Bruk av vifte og en kald klut på pannen kan redusere opplevelsen av å få for lite luft. Håndholdt vifte foretrekkes fremfor bordvifte.
- Godt leie og gode hvilestillinger

Behandling

KAUSAL BEHANDLING

Kausal behandling bør tilstrebes der det er mulig. Følgende tilnærminger må vurderes:

- Tumorrettet behandling (kjemoterapi, strålebehandling)
- Stent ved trakeal/bronkial obstruksjon
- Laserbehandling ved endobronkial tumor
- Pleuradrenasje ev pleurodese ved pleuravæske
- Ascitestapping
- Blodtransfusjon
- Antibiotika
- Effektiv syreblokade ved refluksproblematikk
- Analgetika ved pleurale smerter

SYMPTOMATISK BEHANDLING

Opioider

- Det er god dokumentasjon for effekt av systemisk opioidbehandling (evidensnivå B).
- Opioider demper subjektivt besvær og senker oksygenbehovet. Kroppens toleranse for hypoksi og hyperkapni øker, og respirasjonsmønsteret bedres.

- Opioider administreres først og fremst systemisk, men kan også gis som inhalasjon. Det foreligger flere rapporter om subjektiv nytte av opioidinhalasjoner, med mindre bivirkninger enn ved systemisk behandling. Det bemerkes dog en viss risiko for bronkospasme. Det finnes ingen studier som viser bedre effekt av inhalasjon enn av systemisk behandling.

Doseringseksempler:

Systemisk morfin:

- Opioidnaive: Startdose som ved smerter
- Opioidbrukere: Økning av opioiddosen kan forsøkes, dosen titreres etter effekt

Inhalasjon:

- Morfin: 10-40 mg/dose
- Fentanyl: 25-50 ug/dose

Anxiolytisk behandling

- Angst er ofte en viktig tilleggskomponent ved dyspné. Angst forsterker det subjektive besværet og øker oksygenbehovet.
- Kontinuerlig tilstedeværelse av kompetent helsepersonell gir pasienten trygghet slik at kontroll kan gjenvinnes
- Benzodiazepiner kan forsøkes der dyspné-anfall utløses eller forsterkes av angst

Benzodiazepiner

- reduserer angst og stress
- bidrar til å optimalisere respirasjonsmønsteret
- fører til redusert respirasjonsarbeid

Fysikalsk behandling

Det er god dokumentasjon for effekt av fysikalsk behandling hos pasienter med KOLS og kronisk lungesvikt. Dette har klar overføringsverdi til kreftpasienter.

- Fysioterapi kan bidra til effektivisering og optimalisering av respirasjonsmønsteret. Basal og rolig respirasjon tilstrebes.
- I kombinasjon med enkle teknikker for avspenning eller autogen trening kan fysioterapi senke angstnivået
- Fysikalsk behandling er til god nytte hos pasienter med slimproblemer

TENS eller akupunktur har ingen dokumentert effekt på dyspné.

OKSYGENBEHANDLING

Oksygen må betraktes som et medikament som skal ha en klar indikasjon for bruk.

Hensikten med oksygenterapi er å motvirke dyspné som er direkte forårsaket av hypoksi. Det er mange grunner til å advare mot liberal bruk av oksygen til kreftpasienter:

- Effekten av oksygenterapi ved langtkommen kreftsykdom er dårlig dokumentert
- Pasientens bevegelsesfrihet reduseres
- Langvarig oksygenbruk kan gi lungeskader og redusert lungefunksjon

En forutsetning for start av oksygenterapi er derfor at det er påvist kronisk eller anstrengelsesutløst hypoksi, og at oksygentilførsel reverserer hypoksien. Hypoksi må dokumenteres med saturasjonsmåling (pulsoksimetri).

Behandlingsalternativer

- ”Short burst”-terapi, dvs. kortvarig inhalasjon av oksygen på maske eller nesekateter før og/eller etter større anstrengelser, kan være indisert ved anstrengelsesutløst hypoksi (fall i oksygenmetning på $> 4\%$) (evidensnivå B)
- Oksygentilførsel under aktivitet/anstrengelse kan forsøkes dersom aktivitetsnivået bedres vesentlig ($> 10\%$ økt gangdistanse ved tilførsel av 2-3 l oksygen per min)
- Ved akutt respirasjonssvikt kan oksygentilførsel gi god symptomlindring. Behandlingen bør avsluttes så snart situasjonen er under kontroll.
- Nyttan av kontinuerlig oksygenterapi (> 15 timer/døgn) er ikke dokumentert hos kreftpasienter og bør derfor unngås

Frisk luft er et godt alternativ til oksygen

Kald og frisk luft mot ansiktet ved hjelp av vifte eller åpent vindu reduserer opplevelsen av dyspné og er spesielt egnet ved dyspné uten samtidig alvorlig hypoksi. Kan også lindre ved alvorlig hypoksi der oksygentilførsel ikke har noen sikker effekt.

LINDRING AV SLIMPROBLEMER

Bronkolytika

- Ingen evidens for generell nytte hos lungekreftpasienter
- Intensivert behandling anbefales hos KOLS-pasienter med samtidig lungekreft
- Kan ha effekt ved bronkospasme utløst av sykdom eller nødvendige medikamenter, og gis ev i forkant av opioidinhalasjon
- Dosering som ved KOLS

Mukolytika

- Generelt dårlig dokumentasjon
- Kan forverre slimproblemer, men angis å ha nytte ved samtidig KOLS
- Kan prøves ved plagsomt, seigt slim

Mukostatisk behandling

- Antikolinergika (f eks skopolamin, glykopyrron) anbefales mot ”hypersalivasjon” hos pasienter med ALS. Strålebehandling av spyttkjertler kan være effektivt.
- Kan være nyttig i terminalfasen for å redusere dødsralling

Saltvannsinhalasjoner, fukting av inhalasjonsluft

- Fukting ved oksygentilførsel har ingen sikker nytte
- Intermittierende saltvannsinhalasjoner kan benyttes som slimløsende behandling sammen med fysioterapi. Ingen sikker evidens hos kreftpasienter, men nytte er vist ved KOLS.

OBSTRUKTIVT BESVÆR

Kortikosteroider

- Kan redusere bronkialt ødem og dermed obstruktivt besvær
- Både systemisk behandling og inhalasjonsbehandling kan forsøkes

- Effekt av behandlingen bør kunne måles som subjektiv lindring av dyspné og bedret ventilasjon

CPAP/BIPAP kan benyttes kortvarig ved bronkial obstruksjon i påvente av annen spesifikk behandling (stent, brachyterapi, kjemoterapi). I terminalfasen er effekten svært usikker.

KRONISK RESPIRASJONSSVIKT

Oppstart av respiratorbehandling eller annen kronisk ventilasjonsstøtte er en komplisert avgjørelse på spesialistnivå. Den krever en full gjennomdrøftning av gevinst versus ulemper og omkostninger, som nøye må gjennomgås med pasient, pårørende og hjelpeapparatet rundt pasienten og familien. Mest aktuelt er dette ved alvorlige nevrologiske sykdommer som ALS og muskeldystrofier. Kreftpasienter som utvikler kronisk respirasjonssvikt på grunn av sykdommen, skal ikke tilbys respiratorbehandling.

Litteratursøk (evidensgradering) og referanser

Søk i medline på "dyspnea" (MeSH) som inkluderer "breathlessness" ble kombinert med "palliative care" / "palliative medicine" (MeSH) og "terminal care". Søket ble begrenset til engelskspråklige, humane studier etter 1/1-1999, og ga 114 treff, hvorav 46 reviews og 9 RCT. Av disse ble 27 plukket ut som relevante studier, derav 2 RCT. I tillegg er det funnet et relevant Cochrane review og en protokoll for et pågående review.

Bruk av opioider mot dyspné har evidensnivå B. Øvrig evidens når ikke over nivå C.

REFERANSER

1. Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 256-65
2. Booth S, Wade R, Johnson M, Kite S, Swannick M, Anderson H. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* 2004; 98: 66-77
3. Booth S, Wade R. Oxygen or air for palliation of breathlessness in advanced cancer. *J R Soc Med* 2003; 96: 215-8
4. Cranston JM, Currow DC, Bowden JJ, Crockett AJ, Saccoia L. Oxygen therapy for dyspnoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews (protokoll) 2004
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/elsysrev/articles/CD004769/frame.html>
5. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Price KJ, Manzullo EF, Weiser MA, Harle TS, Cantor SB, Rubenstein EB. Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 318-25
6. Hatley J, Laurence V, Scott A, Baker R, Thomas P. Breathlessness clinics within specialist palliative care settings can improve the quality of life and functional capacity of patients with lung cancer. *Palliat Med* 2003; 17: 410-7
7. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/elsysrev/articles/CD002066/frame.html>
8. Kvale PA, Simoff M, Prakash UB; American College of Chest Physicians. Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003; 123 (suppl): 284S-311S
9. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 233-43
10. Roberts CM. Short burst oxygen therapy for relief of breathlessness in COPD. *Thorax* 2004; 59: 638-40
11. Khan SY, O'Driscoll BR. Is nebulized saline a placebo in COPD? *BMC Pulm Med* 2004; 4: 9

12. Tucakovic M, Bascom R, Bascom PB. Pulmonary medicine and palliative care. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 291-304

KVALME

Definisjon

Kvalme omfatter her både kvalme og oppkast/brekninger.

Etiologi og forekomst

Kvalme og oppkast er vanlige problemer ved langtkommen kreftsykdom. 40-70 % av pasientene er kvalme i større eller mindre grad. Hos noen kan kvalme oppleves som det mest plagsomme ved sykdommen. Ca 30 % plages i tillegg av oppkast.

Det finnes mange forskjellige årsaker til kvalme, og genesen er ofte multifaktoriell. Det kreves derfor en nøye vurdering av mulige årsaker før behandling iverksettes.

- **Medikamenter:** De fleste legemidler kan i gitte situasjoner gi kvalme. Vær spesielt oppmerksom på NSAIDS, opioider, digitalis og antibiotika som mulig årsak. Husk at medikamenter som pasienten har brukt lenge, kan gi nye symptomer pga redusert nyre- eller leverfunksjon, endret metabolisme eller endret kroppsvekt.
- **Infeksjoner**
- **Lokale tilstander i GI-tractus:** Dårlig munnhygiene/infeksjoner, redusert/opphevet ventrikkeltømming, gastritt, ulcus ventriculi/duodeni, tarmobstruksjon, obstipasjon
- **Andre intraabdominale årsaker:** Stor lever, store intraabdominale tumores, ascites
- **Intrakranielle årsaker:** Primære og sekundære intracerebrale tumores, meningeale metastaser
- **Påvirkning av vestibularisapparatet**
- **Metabolske årsaker:** Hyperkalsemi, uremi, ketoacidose
- **Dehydrering**
- **Behandlingsrelatert (endokrin behandling, immunterapi, cytostatica- eller strålebehandling)**
- **Smerteutløst**
- **Relatert til kakeksi og autonom svikt**
- **Psykisk betinget / psykisk forsterket (inkludert betinget kvalme)**

Utredning

ANAMNESE

- Kvalme og brekninger bør vurderes hver for seg
- Kvalme registreres med NRS (numerical rating scale) 0 – 10 (ESAS)
- Brekninger/oppkast registreres med antall per 24 timer
- Dersom oppkast: Noter volum og utseende

Følgende forhold må vektlegges:

- Tidspunkt for debut
- Hvor ofte, intensitet, hvor lenge
- Ev døgnvariasjon
- Relasjon til matinntak, kroppsstilling, bevegelse
- Nåværende og tidligere utløsende faktorer (lukt, syn, smak, annet)
- Væskeinntak siste døgn
- Andre symptomer fra mage/tarm
- Andre ledsagende symptomer
- Måltrettet anamneseopptak mhp mulige årsaker, inklusive medikamenter

KLINISK UNDERSØKELSE

Måltrettet undersøkelse med henblikk på årsak til kvalme (se etiologi).

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

Blodprøver

Blodprøver er en enkel undersøkelse for å belyse visse årsaker til kvalme, og bør tas rutinemessig før valg av behandling.

Prøvene bør kunne belyse følgende mulige tilstander:

- Elektrolyttforstyrrelser (Na, K, Cl, Ca, Mg, fosfat)
- Nyresvikt (kreatinin, urinstoff)
- Leversvikt (bilirubin, LD, ALP, ALAT, GT, albumin)
- Infeksjon (CRP, Lpk, diff telling)
- Anemi (Hb)
- Diabetes (glukose)
- Forhøyede legemiddelkonsentrasjoner (f eks digitoxin, teofyllamin, karbamazepin)

Andre supplerende undersøkelser

Må styres av anamnese og funn ved klinisk undersøkelse. Brukes for å bekrefte eller avkrefte visse årsaker til kvalme:

- Rtg oversikt abdomen
- Rtg tarmpassasje eller rtg colon med kontrast
- Ultralyd/CT abdomen
- Gastroskopi
- MR/CT caput

Behandling

- Kausal behandling tilstrebes primært, f eks laksantia ved obstipasjon, protonpumpehemmer ved ulcus (duodeni/ventriculi) eller bisfosfonater ved hyperkalsemi
- Malign tarmobstruksjon er en ikke uvanlig årsak til kvalme. Denne tilstanden krever særlige tiltak og omtales ikke nærmere her.
- Dersom man ikke greier å påvise noen årsak til kvalmen, må man gripe til symptomatisk behandling som har til hensikt å lindre pasientens opplevelse av kvalme

GENERELLE TILTAK

- Unngå utløsende årsak(er)
- Tilrettelegg miljøet (syn, lukt og smak, små måltider, ”nøytral mat”)
- Ro og hvile
- God behandling av øvrige symptomer, f eks smerte
- Tilstrekkelig væsketilførsel, gi iv væske om nødvendig
- Obs psykiske faktorer som kan forsterke eller utløse kvalme

MEDIKAMENTELL BEHANDLING, GENERELLE PRINSIPPER

- De fleste antiemetiske legemidler er reseptorantagonister. Valg av medikament styres etter antatt årsak til kvalmen og av hvilken neurotransmittor som mest sannsynlig er involvert i patogenesen (evidensnivå B).
- Peroral administrering av antiemetika bør unngås til oppkast og et ev tarmhinder er avhjulpet. Dette gjelder også po administrering av annen symptomlindrende behandling. Suppositorier kan brukes der dette finnes, men parenteral (iv eller sc) administrering er som regel et bedre alternativ.
- Generelt bør en vurdere å gå opp i maksimal tolererbar dose av et medikament før det byttes til et annet. 2/3 av pasientene klarer seg med bare ett antiemetikum.
- Dersom førstevalg ikke har noen effekt overhodet, seponeres medikamentet. Nytt medikament bør da velges fra en annen gruppe.
- Ved partiell effekt beholdes medikamentet samtidig som et fra en prinsipielt annen gruppe legges til. Kombinasjon av to medikamenter fra samme gruppe bør unngås, da det gir liten eller ingen tilleggseffekt og øker risiko for bivirkninger. Dette gjelder spesielt dopamin-antagonister.

AKTUELLE MEDIKAMENTER

Dopaminantagonister

- Gjennom sin virkemåte er dopaminantagonister egnet til å behandle kvalme forårsaket av blodbårne, toksiske stimuli som påvirker kjemoreseptor-triggersonen
- Eksempler på dette er kvalme ved hyperkalsemi, nyresvikt og leversvikt samt medikamentutløst kvalme
- Aktuelle valg er *metoklopramid* (evidensnivå A) og *haloperidol* (evidensnivå B). Metoklopramid bør ikke brukes ved et passasjehinder i tarmen.

Antihistaminer

- Brukes først og fremst ved bevegelsesutløst eller opiatindusert kvalme
- Eksempler er *cyklizin* og *meclozin* (evidensnivå B)

Antikolinergika

- Brukes ved bevegelsesutløst kvalme og i forbindelse med tarmobstruksjon for å minske sekresjonen (evidensnivå C)
- Eksempler er *skopolamin* og *butylskopolamin*

Serotonin- (5-HT₃-) antagonister

- Brukes mot cytostatika- eller stråleindusert kvalme (evidensnivå A)

- Kan også være mer effektive enn metoklopramid for å kontrollere kvalme/oppkast ved avansert kreftsykdom, uavhengig av genese (evidensnivå A)
- Eksempler er *granisetron*, *ondansetron* og *tropisetron*

Kortikosteroider

- Brukes i lav dose som tillegg til andre antiemetika (evidensnivå B)
- Kan brukes som hjelpemiddel for å oppheve malign tarmobstruksjon (evidensnivå A)
- Brukes som symptomatisk behandling ved hjernemetastaser (høy dose) (evidensnivå C)
- Aktuelle valg er *metylprednisolon*, *betametason* og *deksametason*

Levomepromazin

- Har svært bred reseptoraffinitet (effekt på dopaminerge, kolinerge og histaminerge reseptorer) og kan brukes for å bryte kvalme som ikke har svart på tidligere behandlingsforsøk
- Virker sederende
- Initialdose 12,5 –25 mg sc. Når kvalmen er brutt, kan en minske dosen til 5-10 mg om kvelden i tablettform (evidensnivå C).

Motorikkstimulerende

- Forsøkes ved dysmotorikk i øvre del av mage-tarmkanalen (gastroparese) (evidensnivå C)
- Eksempel: *Metoklopramid*

Anxiolytika

- Kan brukes ved betydelig angstkomponent eller betinget kvalme (evidensnivå C)

MEDIKAMENTELL BEHANDLING NÅR VERKEN ÅRSÅK ELLER SANNSYNLIG INVOLVERT(E) NEVROTRANSMITTOR(ER) ER IDENTIFISERT

- I slike situasjoner eller under pågående utredning anbefales start med dopaminantagonist i form av *metoklopramid* 30-60 mg/døgn eller *haloperidol* 1-2 mg/døgn (kan økes til 5 mg/døgn under overvåking av aktuelle bivirkninger).
- Begge medikamentene kan alternativt gis som kontinuerlig sc infusjon, og kan blandes med opioider i “smertepumpe”
- Ved utilfredsstillende effekt forsøkes serotonin- (5-HT₃-) antagonist (po, supp eller iv), eller *metylprednisolon* 16-40 mg/døgn (po eller iv)

ALTERNATIVE, IKKE-MEDIKAMENTELLE BEHANDLINGSMETODER

- Flere alternative metoder er rapportert forsøkt i behandlingen av kvalme, eksempelvis hypnose, musikkterapi, adferdsterapi, terapeutisk berøring og urter, f eks ingefær
- De aktuelle studiene er små og dokumentasjonen er så sparsom at anbefalinger ikke kan gis
- Akupunktur har dokumentert effekt ved kjemoterapi- og anestesiindusert kvalme samt ved svangerskapskvalme, men dokumentasjonen ved bruk hos pasienter med avansert kreftsykdom er fortsatt mangelfull

Litteratursøk (evidensgradering) og referanser

For behandling av kvalme finnes bred klinisk erfaring, men få studier. De foreliggende retningslinjene er skrevet på bakgrunn av følgende:

1. Litteratursøk t.o.m. januar 2005 i Medline, begrenset til reviews og publikasjoner på engelsk med følgende søkeord: (Nausea OR vomiting) AND (Palliative care OR end of life care OR terminal care OR hospice care OR hospices) AND (Treatment OR therapy OR antiemetics). Søket gav 146 treff. Titler og abstracts ble scannet gjennom, og 130 som ikke hadde direkte relevans til behandling av kvalme hos pasienter med kort forventet levetid, ble ekskludert. De resterende 16 artiklene ble gjennomgått og refereres i litteraturlisten. De fleste er "educational papers" skrevet av palliative eksperter. Kun 3 er systematiske reviews med tilsvarende metodologi. To av disse omhandler enkeltmedikamenter (kortikosteroider og haloperidol), den siste omfatter antiemetika generelt (ref nr 6).
2. Referanse nr 6 danner basis for våre retningslinjer. Glare og medarbeidere gjorde sitt elektroniske litteratursøk i US Clinical Guidelines Repository, Cochrane Library's Systematic Review and Clinical Trial Registry, Ovid Medline og EmBase samt manuelt målrettet søk for å gå igjennom spesifikke kilder. Søkeord var *nausea*, *cancer* and *palliative care*. I Medline og EmBase ble kombinasjoner av nøkkelordene koblet til *vomiting*, *antiemetics*, *hospices*, *hospice care*, *terminal care*, *neoplasms*. Alle søk uavhengig av database ble avgrenset til å dreie seg om meta-analyser, randomiserte studier med kontroll-arm og kliniske studier på mennesker, alle publisert på engelsk. Søkeperioden for Medline var fra 1966 til midten av 2003 og for EmBase fra 1980 til midten av 2003. Vi har i tillegg gjort nye søk i Cochrane-basen og EmBase frem til dags dato med de samme søkeordene som ble benyttet i artikkelen. Våre søk medførte ingen treff med relevant tilleggsinformasjon.
3. I tillegg har vi støttet oss til Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed. samt "Handlingsprogram for behandling av kvalme, ascites og malign tarmobstruksjon" (ref nr 18).

REFERANSER

1. Baines MJ. ABC of palliative care. Nausea, vomiting, and intestinal obstruction. *BMJ* 1997; 315: 1148-50
2. Baines MJ. Symptom control in advanced gastrointestinal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 375-9
3. Campbell T, Hatley J. The management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Int J Palliat Nurs* 2000; 6: 18-25
4. Critchley P, Plach N, Grantham M, Marshall D, Taniguchi A, Latimer E, Jadad AR. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 631-4
5. Deng G, Cassileth BR, Yeung KS. Complementary therapies for cancer-related symptoms. *J Support Oncol* 2004; 2: 419-26
6. Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, Stockler M, Tattersall M. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432-40
7. Haughney A. Nausea & vomiting in end-stage cancer. *Am J Nurs* 2004; 104: 40-8
8. Lichter I. Which antiemetic? *J Palliat Care* 1993; 9: 42-50
9. Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed, pp 459-68. Oxford: Oxford University Press, 2004
10. McVey P. Nausea and vomiting in the patient with advanced cancer: an overview of pharmacological and non-pharmacological management. *Collegian* 2001; 8: 41-2
11. Pan CX, Morrison RS, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 374-87

Retningslinjer for symptomlindrende behandling, NFPM 2007

12. Rousseau P. Antiemetic therapy in adults with terminal disease: a brief review. *Am J Hosp Palliat Care* 1995; 12: 13-8
13. Skinner J, Skinner A. Levomepromazine for nausea and vomiting in advanced cancer. *Hosp Med* 1999; 60: 568-70
14. Spiller JA, Fallon M. The use of Scopoderm in palliative care. *Hosp Med* 2000; 61: 782-4
15. Thompson I. The management of nausea and vomiting in palliative care. *Nurs Stand* 2004; 19: 46-53
16. Vella-Brincat J, Macleod AD. Haloperidol in palliative care. *Palliat Med* 2004; 18: 195-201
17. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 225-34, discussion 234-6
18. Handlingsplan for behandling av ascites, kvalme og malign tarmobstruksjon. Midtskandinavisk palliativt forum, Trondheim 2001.
http://www.medisin.ntnu.no/ikm/kreft/slb/Dokument/Pall_Handlingsprogram.pdf

OBSTIPASJON

Definisjon

Obstipasjon (forstoppelse) er en langsom og/eller inkomplett evakuasjon av avføring med en patologisk økning av passasjetiden gjennom fordøyelseskanalen (oroanal transittid >3,5 døgn), ledsaget av et eller flere av følgende symptomer:

- *Utspilt/oppblåst abdomen*
- *Smarter, ubehag eller pressfornemmelse med diffus lokalisasjon (viscerale smerter)*
- *Allmennsymptomer: Dårlig matlyst, kvalme, hodepine, vond smak i munnen*
- *Ev paradoksal obstipasjonsdiaré, med eller uten inkontinens*

Obstipasjon representerer ofte et betydelig livskvalitetsproblem.

Etiologi og forekomst

- Obstipasjon forekommer hos 50-60 % av pasienter med langtkommen kreftsykdom
- Både generelle disponerende faktorer, ”benigne” årsaker og direkte følger av kreftsykdommen eller behandlingen av denne kan forårsake obstipasjon
- Obstipasjon oppstår enten på grunn av seigt eller hardt tarminnhold eller på grunn av treg eller hindret tarmpassasje. Hos palliative pasienter er det ofte en kombinasjon av disse to mekanismene.
- Spesielt er det av stor betydning å påvise en eventuell mekanisk årsak til obstipasjon, da konservativ behandling i slike tilfeller ofte ikke lykkes

GENERELLE DISPONERENDE FAKTORER

- Lavt fysisk aktivitetsnivå
- Muskelsvekkelse eller -atrofi som følge av grunnsykdommen eller behandlingen av denne
- Mangelfullt inntak av mat (spesielt fiberholdig kost) på grunn av anoreksi, kvalme, dyspné, munnhuleproblemer, muskulær svakhet eller depresjon
- Mangelfullt inntak av drikke eller dehydrering

ÅRSAKER TIL IKKE-OBSTRUKTIV OBSTIPASJON

- Bivirkning av opioider. Opioider har en ugunstig virkning både på konsistensen av tarminnholdet og tarmperistaltikken.
- Bivirkning av andre medikamenter, som antikolinergika (antidepressiva, antipsykotika og antiparkinsonmidler), serotoninantagonister, visse cytostatika (vincaalkaloider), diuretika, kalsiumblokkere, NSAIDS, antacida, jern og kalsium
- Neuromuskulær sykdom, f eks slagsekvele, multippel sklerose, parkinsonisme, muskeldystrofier, tverrsnittslesjoner og ekspansive prosesser i sentralnervesystemet
- Metabolsk sykdom, f eks hypothyreose, diabetes mellitus, hypokalemi, hyperkalsemi, hyperparathyreoidisme og uremi
- Primær idiopatisk obstipasjon, f eks colon inertia eller ”slow transit constipation” og irritable-tarm-syndrom

ÅRSAKER TIL OBSTRUKTIV OBSTIPASJON

- Obstruerende svulster i tarm
- Svulster i bukhulen som obstruerer tarm ved å komprimere den fra utsiden, f eks intraabdominale primærsvulster og/eller metastaser
- Godartet striktur i tarm, f eks fibrose etter strålebehandling, iskemiske anastomosestrikturer, strikturer forårsaket av adheranser og herniering, strikturer etter divertikulitter og iskemisk kolitt
- Godartet avløpshinder i bekkenbunnsområdet, f eks rektocole, slimhinneprolaps, intern herniering, megarektum, bekkenbunnsatrofi, sensibilitetstap i anorektalområdet eller bekkenbunns-dyssynergi ("anismus")

Utredning

Nøyaktig diagnostikk er nødvendig for valg av rett behandling og for forebygging.

ANAMNESE

Grundig anamneseopptak som inkluderer

- kartlegging av tarmfunksjon, både før kreftsykdommen inntraff og under aktuelle sykdom
- predisponerende faktorer
- øvrige sykdommer
- medikamentanamnese
- informasjon om toalettforhold og ev behov for hjelp

KLINISK UNDERSØKELSE

- Generell klinisk status
- Grundig undersøkelse av abdomen, rektum, bekkenbunn og analområde
- Vurdering av hydreringsstatus

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

Styres utfra anamnese og klinisk undersøkelse:

- Blodprøver: Hb, Na, K, kreatinin, FT4, TSH, total og ionisert Ca, fosfat, albumin og glukose
- Røntgenundersøkelser: Rtg oversikt abdomen, kontrastundersøkelser for nivådiagnostikk eller CT for påvisning av intraabdominale tumormasser. Husk at CT må foretas før ev undersøkelser med bariumkontrast.
- Endoskopi (rektoskopi, koloskopi) for diagnostikk og ev endoskopisk behandling av distal obstruksjon
- Måling av oroanal transitt-tid kan være aktuelt i spesielle tilfeller

Forebygging

- Hos kreftpasienter er obstipasjon hyppig og kan medføre store livskvalitetsproblemer slik at vår holdning bør være aktivt forebyggende

- Dette gjelder spesielt i tilfeller hvor det foreligger kjente predisponerende faktorer eller der det benyttes medikamenter med klart obstiperende virkning, først og fremst *opioider*
- Det er en kunstfeil å skrive ut opioider uten samtidig å starte medikamentell obstipasjonsprofylakse (unntak er pasienter med en kronisk diarétilstand eller ileostomi samt døende pasienter)

Følgende tiltak vurderes og eventuelt iverksettes:

- God smerte- og symptomlindring, inkludert ivaretagelse av pasientens psykiske helse. Dette vil fremme fysisk funksjon og ofte bedre næringsinntaket.
- Adekvat næringsinntak så sant det er mulig
- Kostholdsråd (fibertilskudd, fruktblandinger)
- Økt fysisk aktivitet. Vurder fysikalsk behandling.
- Økt væskeinntak og behandling av dehydrering
- Medikamentell profylakse
- Korrigering av elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalsemi) og hyperglykemi
- Om mulig seponering av obstiperende medikamenter
- Tilrettelegging av toalettforhold, inkludert hjelpemidler

MEDIKAMENTELL PROFYLAKSE

- *Bløtgjørende, smørende eller volumøkende midler* som laktulose, makrogol, ev flytende parafin eller ispaghula. Rikelig væskeinntak er nødvendig for optimal virkning.
- *Tarmstimulerende midler* som natriumpikosulfat, bisakodyl eller sennaglykosider. Disse kombineres som regel med bløtgjørende, smørende eller volumøkende midler.

Praktiske råd

- Begynn med lav dose, gjerne om kvelden. Større doser deles.
- Hard avføring krever bløtgjørende middel.
Bløt avføring krever tarmstimulerende middel.
- Dersom diare oppstår, tas opphold i laksantiatilførselen i 1-2 dager. Start så på nytt, ev med halv dose. Dersom pasienten har brukt kombinasjonsbehandling, kan det være aktuelt å seponere det tarmstimulerende middelet.
- For de fleste pasienter er avføring 2-3 ganger per uke et adekvat behandlingsmål

Behandling

BEHANDLING AV IKKE-OBSTRUKTIV OBSTIPASJON

- Behandling av manifest obstipasjon hos en kreftpasient kan være svært utfordrende
- Behandling av manifest, refraktær obstipasjon krever ofte hospitalisering og intensiv tarmtømming over flere dager. Belastende tønningsregimer tolereres ofte dårlig av pasienter i redusert allmenntilstand.
- Der det er mulig, bør til grunnliggende eller medvirkende årsaker til obstipasjonen behandles og/eller korrigeres.

Samtidig som den forebyggende behandling fortsettes, bør følgende konservative tiltak forsøkes:

- Retrograd tømning med gjentatte miniklyster med glycerol eller miniklyster/stikkpiller med bisacodyl. Fullstendig rektalt lavage med temperert, isotont saltvann i doser på 1-2 liter kan ev vurderes.
- Antegrad tømning med perorale tarmtømningsmidler som fosforal eller laxobon
- Makrogol kan være et godt alternativ for pasienter som klarer å drikke større væskemengder (4-8 poser Movicol® løses i ½ -1 l vann)
- Digital fjerning av impaktert fæces i rektumampullen, ev i narkose eller diazepam-sedasjon, etter forutgående bløtgjøring med glyserol
- Opioidantagonister. Ved behandlingsrefraktær, opioidindusert obstipasjon kan opioidantagonister forsøkes:
 - Nonselektive antagonist (nalokson) blokkerer opioidreseptorene både sentralt og perifert. Peroral administrasjon gir imidlertid bare 1 % systemisk biotilgjengelighet på grunn av nedbrytning i lever, og dermed blokkeres ikke den analgetiske virkningen av opioidet. Nalokson bør titreres forsiktig til døgndoser på 2-5 mg.
 - Perifert virkende opioidantagonister (metylnaltrekson) har den fordel at de ikke passerer blod-hjernebarrieren. Kan derfor gis parenteralt uten tap av analgesi.
- Erfaringsmessig fins det enkelte tilfeller av ikke-obstruktiv obstipasjon der alle konservative tiltak viser seg utilstrekkelige. Invasiv intervensjon må da vurderes. En avlastende ileostomi kan i slike tilfeller også gi gevinst i form av at stadige sykehusinnleggelser med gjentatte, ofte svært belastende tømninger kan unngås.

BEHANDLING AV OBSTRUKTIV OBSTIPASJON

Korrigerende av mekanisk obstruksjon vil som regel kreve invasiv intervensjon. Kirurgiske tiltak forutsetter at tilstanden er operabel. Her må pasientens allmenntilstand, livsprognose og ønsker også tas med i betraktning. Beslutningen om å utsette en sterkt redusert kreftpasient for et kirurgisk inngrep, må alltid treffes på grunnlag av en gjennomgripende analyse av pasientens totale situasjon, og aldri utelukkende på grunnlag av objektive funn.

Aktuelle tiltak:

- Endoskopisk dilatasjon, debulking eller stenting av stenosert rektosigmoideum
- Operativ reseksjon eller bypass av stenosert colonsegment
- Anleggelse av entero- eller colostomi. Anleggelse av en enkel, toløpet bøyle-ileostomi er som regel et lite belastende inngrep, som av og til kan utføres i lokalanestesi.
- Anleggelse av appendicostomi til antegrad colon-irrigasjon

Dersom kirurgi ikke er aktuelt, kan konservativ, medikamentell behandling gi god symptomlindring. Medikamentell behandling av tarmobstruksjon/ileus faller utenfor rammene av dette kapittelet.

Litteratursøk (evidensgradering) og referanser

Det foreligger svært få kliniske studier innen behandling og forebygging av obstipasjon hos palliative pasienter. Derimot finnes diverse RCT, metaanalyser og kliniske studier som dekker behandling av kronisk obstipasjon generelt. Her vil anbefalinger vedrørende generelle tiltak, kostholdsendringer, volumøkende, bløtgjørende, osmotisk virkende og tarmstimulerende laksantia alle tilfredsstillende kravene til evidensnivå A. Legges derimot palliasjon inn som begrensning, vil ingen anbefalinger nå høyere enn evidensnivå C. Unntaket er bruk av opioid-antagonister, der det foreligger flere RCT, riktignok med relativt små materialer.

Innen kirurgisk behandling foreligger studier knyttet til malign tarmobstruksjon som berører obstpasjon i noen grad. Ingen artikkel kan gi høyere evidensnivå enn C.

REFERANSER

1. Kamm MA, Lennard-Jones JE. Constipation. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1994
2. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care* 2001; 10: 268-73
3. Ewe K, Uebershaer B, Press AG, Kurreck C, Klump M. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 69-73
4. Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C. Constipation – modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 697-85.
5. Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22: 375-81.
6. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 367-72
7. Friedman JD, Della Buono FA. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 85-91
8. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 135-44
9. Yuan CS, Foss JF, Osinski J, Toledano A, Roizen MF, Moss J. The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 467-75
10. Camunez F, Echenagusia A, Simo G, Turegano F, Vazquez J, Barreiro-Meiro I. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000; 216: 492-7
11. Fernandez Lobato R, Pinto I, Paul L, Tejero E, Montes C, Fernandez L, Moreno Azcoita M, Lozano R. Self-expanding prostheses as a palliative method in treating advanced colorectal cancer. *Int Surg* 1999; 84: 159-62
12. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcome. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 580-5
13. Orth K, Scholzel E, Beger HG. Cryotherapy in rectal cancer. A palliative local tumor treatment. *Chirurg* 1992; 63: 421-5

DELIRIUM

Definisjon

Delirium er definert som akutt (timer eller dager) forstyrrelse av bevissthetsnivået med redusert evne til å fokusere, fastholde eller skifte oppmerksomhet. Dette kan ledsages av endringer i kognitive funksjoner slik som nedsatt hukommelse, desorientering eller persepsjonsforstyrrelse(r) (hallusinasjoner (oftest syn) og/eller vrangforestillinger) som ikke skyldes demens. Tilstanden skal skyldes en medisinsk tilstand.

- Delirium deles i tre typer: Hyperaktiv, hypoaktiv og blandet. Ved den siste veksler pasienten mellom en slumrende tilstand (hypoaktivitet) og hyperaktiv, ofte formålsløs atferd.
- Cirka 30-35 % av delir er hyperaktive, 20-25 % er hypoaktive og 40-45 % er av blandet type
- Delirium har ofte et svingende forløp gjennom døgnet, hvor pasienten tidvis kan fremstå adekvat for så å fremby manifeste symptomer
- Såkalt terminalt delirium (under dødsprosessen) kan også være dominert av hyperaktivitet, hypoaktivitet eller veksling mellom hyper- og hypoaktivitet

Etiologi og forekomst

- Delirium er den nest hyppigste psykiatriske diagnosen blant kreftpasienter, og forekomsten er rapportert mellom 20 % og 80 %
- Hos de aller fleste døende observeres deliriøse symptomer (terminalt delirium)

Årsakssammenhengen er multifaktoriell, og hos de fleste kan mer enn en årsak påvises. Av didaktiske grunner skilles mellom predisponerende og utløsende årsaker. *Opioider* er trolig den hyppigste utløsende årsaken hos palliative pasienter. Basert på skjønn presenteres her årsaker funnet relevante for palliativ medisin.

PREDISPONERENDE ÅRSAKER

- Hjerneorganisk lidelse inklusive demens
- Tidligere hjerneskade inklusive spredning av kreftsykdom til hjerne
- Høy alder
- Alvorlig somatisk sykdom
- Nedsatt allmenntilstand inklusive underernæring
- Rusmiddelmisbruk
- Sansesvikt

UTLØSENDE ÅRSAKER

- Psykoaktive legemidler med antikolinerg effekt, f eks opioider, benzodiazepiner, antidepressiva og antiepileptika
- Andre medikamenter, f eks kortikosteroider. Obs medikamentinteraksjoner.

- Hypoksi
- Dehydrering
- Infeksjon
- Nyre- og leversvikt
- Brå seponering av alkohol eller medikamenter
- Elektrolyttforstyrrelser, f eks hyperkalsemi
- Metabolske forstyrrelser, f eks hypoglykemi

Utredning

Årsaksrettet diagnostikk skal alltid gjennomføres hvis den kan få terapeutiske konsekvenser. Det innebærer at alle pasienter med delirium som ikke opptrer i livets aller siste fase, bør utredes. Omfanget av og innholdet i utredningen bør være tilpasset den kliniske situasjonen.

ANAMNESE

Delirium underdiagnostiseres. Det er derfor viktig å få frem og stole på rapporter fra pasient og pårørende.

I tillegg til vanlig anamneseopptak inkludert sykehistorie, medikamenter, stimulantia og naturlige funksjoner, bør opplysninger om følgende vektlegges:

- Endring i atferd og kommunikasjon
- Endring i søvn-våkenhetsyklus
- Treg og manglende respons på stimuli
- Sviktende nærhukommelse og desorientering

KLINISK UNDERSØKELSE

Generell klinisk undersøkelse med fokus på predisponerende og utløsende årsaker, ev supplert med nevrologisk undersøkelse.

Kognitive funksjoner må registreres systematisk som en integrert del av den kliniske undersøkelsen, f eks ved hjelp av MMSE kortversjon, se nedenfor.

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

- En rekke blodprøver kan være aktuelle, se predisponerende og utløsende faktorer
- O₂-måling (pulsoksimeter-saturasjonsmåling)
- Billediagnostikk av hjernen er ikke indisert som standard utredning med mindre pasienten har en kreftform hvor hjerneaffeksjon er sannsynlig, eller der andre symptomer tyder på en slik genese
- Tre instrumenter kan supplere den kliniske undersøkelsen: MMSE, CAM og MDAS (se nedenfor). Alle de tre instrumentene er oversatt til norsk. De to siste er oversatt i fellesskap av fagpersoner i det palliative miljøet og ledende norske geriater og er tilgjengelige på hjemmesiden til Norsk Geriatrisk Forening:
<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=15913>

Mini Mental State Exam (MMSE)

- Måler svikt i kognitive funksjoner generelt (dvs skiller ikke delirium og demens)

- Kun fire av de i alt 20 spørsmålene/oppgavene er nødvendige for å predikere delirium med høy spesifisitet og sensitivitet ($> 0,90$) (se ref nr 7). De fire spørsmålene/oppgavene er å angi årstall for inneværende år, angi dagens dato, stave "sverd" baklengs og kopiere en figur.
- Instrumentet anbefales ikke brukt i sin helhet med mindre en bredere kartlegging av kognitive funksjoner er ønsket

Confusion Assessment Method (CAM)

- Er en operasjonalisering av kriteriene for delirium i DSM-III-R, men passer også for DSM-IV
- Instrumentet er velegnet for diagnostikk og monitorering av delirium

Memorial Delirium Assessment Method (MDAS)

- Er utviklet for å gradere type og omfang av delirium
- Instrumentet er egnet til å monitorere forløpet av delirium i klinikk eller forskning

Aktuelle differensialdiagnoser

De mest aktuelle differensialdiagnosene er mani, psykose av annen art og demens:

- Mani er ikke ledsaget av bevissthetsforstyrrelse og svikt i kognitive funksjoner, og vil oftest opptre hos personer med kjent bipolar lidelse
- Psykoser av annen art, f eks paranoide psykoser, er ikke ledsaget av bevissthetsforstyrrelse og svikt i kognitive funksjoner. Som oftest vil også tilstanden være kjent fra før.
- Demens har en mer gradvis debut, og tilstanden er som oftest erkjent av nærstående familiemedlemmer eller andre. Demens er ikke ledsaget av bevissthetsforstyrrelse.

Hvis en person med kjent demens brått endrer atferd og presenterer typiske symptomer på delirium, skal den akutte tilstanden oppfattes som et delirium.

Forebygging

- Aktuelle intervensjoner kan være optimalisering av søvn-våkenhetscyklus og systematisk monitorering av kognitive funksjoner inklusive bevisshet.
- Det er per i dag ikke vist at forløpet av delirium påvirkes i gunstig retning av medikamentell profylakse med f eks haloperidol. Enkelte geriatriske sentra gir likevel haloperidol profylaktisk til eldre pasienter innlagt etter hoftebrudd og med høy risiko for utvikling av delirium.
- På tross av begrenset evidens kan det være grunnlag for å systematisk monitorere og ev sette inn tiltak overfor definerte symptomer i utvalgte grupper av palliative pasienter med antatt høy risiko, f eks pasienter innlagt på palliative enheter. Litteraturen kan indikere at *søvnforstyrrelse* er et velegnet symptom å monitorere med hensyn på forebyggende intervensjoner.

Behandling

- Før symptomrettet behandling igangsettes, må legen og det øvrige behandlingsteamet vurdere mulige årsaker til tilstanden, hvor behandlingen best bør finne sted, hvem som skal informeres om tilstanden og behandlingen, og hvordan informasjonen best kan gis.

- Årsaksrettet behandling (oksygenering, rehydrering, dosereduksjon av medikamenter osv) skal alltid tilstrebes og igangsettes på klinisk indikasjon. Slik behandling er som regel ikke aktuell ved terminalt delirium.
- *Et hyperaktivt delirium* vil ofte ledsages av usikkerhet blant personalet på posten hvor pasienten er innlagt. God informasjon og planlegging av behandlingen for et definert tidsrom vil vanligvis gi den ro rundt pasienten som tilstanden krever. For både pasient og pårørende er delirium skremmende, og tilpasset informasjon til disse er derfor også viktig. Effekten av disse tiltakene er ikke systematisk evaluert.

SYMPTOMATISK BEHANDLING

Tilrettelegging av miljøet rundt pasienten

Følgende miljøtiltak anbefales:

- Stimulus-begrensning
- Markering av døgnrytme
- Realitetsorientering
- Stabil personalkontakt
- Introduksjon av kjente objekter/personer
- Fysisk aktivitet

Dokumentasjonen for effekt er manglende. Tiltakene må likevel anses som en ønsket standard for pleie av pasienter med delirium.

Medikamentell behandling

- *Haloperidol* er et sikkert førstevalgspreparat basert på foreliggende dokumentasjon, bivirkninger/kontraindikasjoner og klinisk erfaring
- Klinisk er det god erfaring for at haloperidol tolereres av de fleste, at akutte dystonier (mest aktuelle akutte bivirkning) sjelden observeres og at døgndosen ofte er for lav
- Optimal dosering og doseringsintervall for haloperidol er sprikende og lite studert. En vanlig dosering er 0,5-2 mg po inntil 4 ganger/døgn, ev 0,5 mg iv hver halve time inntil effekt.
- Flere av de andre medikamentene har bivirkninger og/eller kontraindikasjoner som begrenser bruksområdet vesentlig. F eks får de nyere såkalte atypiske antipsykotika (olanzapine og risperidone) for tiden tiltagende oppmerksomhet på grunn av kardiiovaskulære bivirkninger.

Tabell 5: De mest aktuelle medikamentene til behandling av delirium

Medikament	Evidens-nivå	Indikasjon	Døgndose (peroral)	Kontraindikasjoner	Bivirkninger
Haloperidol	A-B	Delirium	0,8-28 mg	Forlenget QT-tid	Ekstrapyramidale
Risperidone	B	Delirium	0,5-2 mg	Kardiiovaskulær lidelse / økt risiko for slik lidelse	Kardiiovaskulære hendelser
Olanzapine	B	Delirium	2,5-13,5 mg	Kardiiovaskulær lidelse / økt risiko for slik lidelse	Kardiiovaskulære hendelser
Klorpromazine	B	Delirium	10-70 mg	Nedsatt bevissthet grunnet intoksikasjon	Ekstrapyramidale, sedasjon, blodtrykksfall

Midazolam	B	Uro, agitasjon	30-100 mg	Kjent overfølsomhet	Respirasjons- depresjon
Clomethiazol	C	Uro, agitasjon	300 mg x 3-4 / 600 mg vesp	Svekket lungefunksjon	Blodtrykksfall, forstyrret respirasjon
Lorazepam ¹	B	Uro, agitasjon	0,5-10 mg	?	?

¹ benzodiazepin, ikke registrert i Norge

JURIDISKE ASPEKTER

Ved den siste omleggingen av "Lov om psykisk helsevern" ble muligheten for psykiatrisk behandling uten pasientens samtykke på somatisk avdeling fjernet.

Behandling av delirium kan innebære både

- tvangstiltak (injeksjon av psykofarmaka mens pasienten holdes) og
- tvangsbehandling (repetert injeksjon av psykofarmaka mens pasienten holdes)

I henhold til lovverket kan tvangsbehandling kun gis etter spesiell prosedyre til pasienter innlagt uten eget samtykke. Det siste krever forhåndsgodkjenning av sykehusavdelingen, og innebærer at det kun er psykiatriske avdelinger som kan forestå tvangsbehandlingen. Ofte vil disse avdelingene mangle kompetanse i forhold til den øvrige palliative behandlingen.

I dette skjæringspunktet mellom jus, etikk og god pasientbehandling står behandlende lege ofte i et dilemma. Med et klart resonnement og god dokumentasjon vil legen ofte være godt hjulpet i den akutte situasjonen og i ettertid.

BEHANDLING AV DELIRIØSE SYMPTOMER I LIVETS ALLER SISTE FASE

- Årsaksrettet behandling eller medikamentell behandling av hypoaktive, deliriøse symptomer er hos de fleste ikke indisert
- Hyperaktive, deliriøse symptomer bør vurderes med hensyn på korrigerbare årsaker (smerte, dehydrering, hypoksi, panikkangst osv). Behandling med siktemål å sedere pasienten bør initieres.
- Dersom sedering er indisert, er *midazolam* mest brukt. Medikamenter bør i denne fasen doseres inntil ønsket effekt er oppnådd, og vanligvis i lavere doser enn i andre situasjoner. Doseringsforslag: Midazolam 1-6 mg/time sc.

Litteratursøk (evidensgradering) og referanser

I forhold til litteraturen om delirium generelt er dokumentasjonen om delirium hos palliative pasienter begrenset (>2600 artikler indeksert i MedLine under delirium, 53 artikler indeksert under delirium OG palliative care). Disse retningslinjene er derfor i stor grad basert på litteratur fra andre pasientgrupper. Det foreligger pt bare 3 klinisk kontrollerte studier av medikamentell behandling av delirium (11-13). Haloperidol inngikk i alle tre. I tillegg finnes flere kasuistiske rapporter. Det finnes få publiserte arbeider om behandling av terminalt delirium, og ingen randomiserte studier.

REFERANSER

1. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington DC: APA, 1994
2. Breitbart W, Strout D. Delirium in the terminally ill. Clin Geriatr Med 2000; 16: 357-72

Retningslinjer for symptomlindrende behandling, NFPM 2007

3. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004; 18: 184-94
4. Hjerstad M, Loge JH, Kaasa S. Methods for assessment of cognitive failure and delirium in palliative care patients: implications for practice and research. *Palliat Med* 2004; 18: 494-506
5. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, Bruera ED. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-94
6. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 997-1006
7. Fayers PM, Hjerstad MJ, Ranhoff AH, Kaasa S, Klepstad P, Loge JH. Which Mini-Mental State Exam (MMSE) items can be used to screen for delirium and cognitive impairment? *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 41-50
8. Rockwood K, Bhat R. Should we think before we treat delirium? *Intern Med J* 2004; 34: 76-8
9. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43: 183-94
10. Cole MG. Delirium: effectiveness of systematic interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 406-11
11. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-7
12. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45: 297-301
13. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30: 444-9
14. Ranhoff AH. Medikamentell behandling av delirium hos eldre. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 3072-4
15. Terapianbefaling: Medikamentell behandling av atferdsforstyrrelser og psykologiske symptomer (BPSD) hos personer med demens. Oslo: Statens legemiddelverk 23-12-2004
16. Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat Care* 2000; 16: 5-10
17. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengtson K, Landman W, Hosking M, Nunez-Olarte JM, De Moissac D. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000; 14: 257-65
18. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y, Takabayashi T, Kawano Y, Miyazawa N, Yamamoto T. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today* 2002; 32: 310-4
19. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-76
20. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 516-22
21. Weber JB, Coverdale JH, Kunik ME. Delirium: current trends in prevention and treatment. *Intern Med J* 2004; 34: 115-21