



AALBORG UNIVERSITET
STUDENTERRAPPORT

Er katastrofetænkning associeret med smerteintensitet og opioideskalering hos patienter med kræft indlagt på hospice?

Anne Weinreich Poulsen, studienummer 20181764

Mette Egelund Frank, studienummer 20181759



foto: Pixabay

Uddannelse: Master i Smertevidenskab og tværfaglig smertebehandling, 2020

Vejleder: Henrik Bjarke Vægter

Abstract (English)

Context: Catastrophizing is a coping strategy that involves rumination, pessimism, the feeling of helplessness and a tendency to magnify or exaggerate the value of the threat or pain sensation. The link between catastrophizing and non-malignant pain is well documented and catastrophizing has been shown to be a predictor of pain intensity as well as increased consumption of analgesics. Based on a systematic literature review, it is our assessment that the relationship between catastrophizing and opioid escalation, in palliative patients with cancer, has not been investigated in previous studies.

Objective: In this study, we wanted to investigate whether catastrophizing may be a predictor of opioid scaling and pain intensity in terminal patients admitted to hospices, which has not been previously investigated.

Method: In a prospective multi-centre cohort study of 6 hospices in Denmark, data on catastrophizing, the incidence of neuropathic pain and change in opioid dose were collected via questionnaires and medical records. Participants were hospice patients admitted January 15 to April 30, 2020, with the inclusion criteria 1) cancer diagnosis, 2) age over 18, and 3) able to speak and understand Danish. Patients were excluded based on staff assessment, if they were not cognitively able to participate in the study. 45 patients were included in the study.

Results: Statistical analysis was performed using SPSS 25.00 for univariate and multiple regression analysis. The results showed that a higher pain catastrophizing score (PCS) at hospitalization was significantly associated with a higher opioid dose at hospitalization ($P = 0.010$), but not with opioid escalation *during* hospitalization (or a maximum of 7 days). Furthermore, there was significant correlation between catastrophizing and worst pain intensity at point of hospitalization ($P = 0.010$), as well as the average pain intensity over the previous 4 weeks prior to hospitalization ($P = 0.011$). No relationship was found between catastrophizing and worst pain intensity after 7 days.

Conclusion: The study shows that catastrophizing is not a predictor of opioid escalation and pain intensity in terminal patients *during* hospice hospitalization, but also that catastrophizing is a predictor of opioid dose and pain intensity in hospice patients *prior* to hospice hospitalization. The results of this study indicate, that non-pharmacological interventions aimed at catastrophizing in patients with cancer, earlier in the palliative course, may help improve and nuance pain management, as well as reduce opioid escalation and hence side effects of over-treatment, before and under hospice hospitalization.

Resume (dansk)

Kontekst: Katastrofetænkning er en mestringsstrategi, der involverer rumination, pessimisme, følelsen af hjælpeløshed samt en tendens til at forstørre eller overdrive værdien af truslen eller smertesensationen. Sammenhængen mellem katastrofetænkning og nonmaligne smerter er veldokumenteret og katastrofetænkning har vist sig at være en prædikator for smerteintensitet, samt øget forbrug af analgetika. På baggrund af en systematisk litteraturgennemgang er det vores vurdering at forholdet mellem katastrofetænkning og opioideskalation, hos palliative patienter med kræft, ikke er undersøgt i tidligere studier.

Formål: Med dette studie ønskede vi at undersøge om katastrofetænkning kan være en prædikator for opioideskalation og smerteintensitet hos terminale patienter indlagt på hospices, hvilket ikke tidligere er undersøgt.

Metode: I et prospektivt multicenter cohortestudie på 6 hospicer i Danmark er der via spørgeskemaer og journaler indsamlet data på katastrofetænkning, forekomsten af neuropatisk smerte og ændring i opioiddosis. Deltagere var patienter på hospice indlagt 15. januar til 30. april 2020 med inklusionskriterierne 1) kræftdiagnose, 2) alder over 18 og 3) kan tale og forstå dansk. Patienter blev ekskluderet på baggrund af personalets vurdering, hvis ikke de kognitivt var i stand til at deltage i studiet. I alt indgik 45 patienter i studiet.

Resultater: Statistisk analyse blev udført ved hjælp af SPSS 25.00 med univariat og multipel regressionsanalyse. Resultaterne viste at en højere smertekatastroferingscore (PCS) ved indlæggelse var signifikant associeret med en højere opioiddosis ved indlæggelse ($P=0,010$), men ikke med opioideskalation over indlæggelsestid (eller max 7 dage). Yderligere var der signifikant sammenhæng mellem PCS og den værste smerteintensitet ved indlæggelse ($P=0,010$), samt den gennemsnitlige smerteintensitet de 4 forudgående uger før indlæggelse ($P=0,011$). Der blev ikke fundet sammenhæng mellem katastrofetænkning og værste smerteintensitet efter 7 dage.

Konklusion: Studiet viser, at katastrofetænkning ikke er en prædikator for opioideskalation og smerteintensitet hos terminale patienter *under* indlæggelse på hospices, men også at katastrofetænkning er en prædikator for opioiddosis og smerteintensitet hos hospicepatienter *før* indlæggelse på hospices. Resultaterne af dette studie indikerer, at nonfarmakologiske interventioner, rettet mod katastrofetænkning hos patienter med kræft, tidligere i det palliative forløb, kan være med til at forbedre og nuancere smertebehandlingen samt reducere opioideskalation og hermed bivirkninger ved overbehandling før og under hospiceindlæggelse.

1 INDHOLDSFORTEGNELSE

1	Baggrund	6
1.1	Formål	8
1.2	Hypoteser	8
2	Metode	9
2.1	Litteraturgennemgang	9
2.2	Studie Design	9
2.3	Etiske overvejelser	9
2.4	Deltagende centre	9
2.5	Patienter og inklusionskriterier	10
2.6	Sample-size	10
2.7	Procedure for dataindsamling	10
2.8	Outcomes	10
2.8.1	Katastrofetækning	10
2.8.2	Smerteintensitet	11
2.8.3	Opioid eskalation	11
2.8.4	Demografiske og sygdomsrelaterede variabler	11
2.9	Confoundere	12
2.9.1	Neuropatiske smerter	12
2.10	Statistisk analyse	12
3	Resultater	14
3.1	Patientdemografi og studie karakteristika	14
3.2	Sammenhæng mellem katastrofetækning (PCS) og opioiddosis ved indlæggelse (MEDDt0) samt opioid eskalation (Δ MEDD)	15
3.3	Sammenhæng mellem katastrofetækning (PCS) og smerteintensitet ved indlæggelse (NRSt0) hhv smerteintensitet efter 7 dage (NRSt7) hhv gennemsnitssmerte over de sidste 4 uger (NRS-gennemsnit)	16
4	Diskussion	18
4.1	Opsummering af resultater	18

4.2	katastrofetænkning og opioid.....	18
4.3	Katastrofetænkning og smerteintensitet.....	21
5	Limitations / Diskussion af metode.....	24
5.1	Sample.....	24
5.2	Bias.....	24
6	Konklusion.....	26
7	Implikationer for klinikken samt fremtidig forskning	27
8	Tak til.....	30

1 BAGGRUND

I Danmark diagnosticeres hvert år mere end 40.000 mennesker med en kræftdiagnose (NORDCAN 2019). Heraf har ca. 65% en relativ overlevelse på mere end 5 år, hvilket betyder, at de resterende ca. 35%, eller 14.000 patienter, vil komme i palliativ behandling (Ibid).

Smerter er hyppigt forekommende og rapporteres af 3 ud af 4 patienter, med metastaserende kræft, i palliativ behandling (Van Den Beuken-Van Everdingen et al 2016). Størstedelen af patienter (66,4%) studeret på tværs af tilgængelige studier, angiver en intensitet svarende til moderate til svære smerter (Ibid). Smerte defineres af IASP (The International association for the study of pain 1994) som:

”En ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse forbundet med aktuel eller mulig vævsskade eller beskrevet, som en sådan forelås”. Med andre ord er smerte hvad patienten siger der gør ondt og ikke nødvendigvis lig med vævsskade.

Behandlingen af moderate til svære maligne smerter foretages primært efter WHO's smertetrappe (WHO 1996). Anbefalingerne fra European Association for Palliative Care (EAPC) er, at individualisere opioiddosis ved indledningsvis at give en lav dosis opioid, efterfulgt af optitrering, indtil den ønskede effekt er nået (Caraceni et al 2012), hvor det øverste trin er de stærke opioider.

Van Den Beuken-Van Everdingen et al (2016) rapporterer at fra 2005 til 2012 steg den årlige gennemsnitlige opioid dosis anvendt pr. borger fra 28mg til 42 mg, hvilket indikerer en markant øgning i den generelle anvendelse af opioider. I litteraturen rapporteres om risiko for både over- og underbehandling i behandlingen af smerter med opioider hos kræftpatienter (Kullgren et al 2013, Wiffen et al 2014, Deandrea 2008).

Overbehandling kan medføre øgede bivirkninger i form af mundtørhed (42%), obstipation (20-41%), abnormal svedtendens (34%), somnolens (14-29%), søvnforstyrrelser (25%), hukommelsesnedsættelse (24%), kvalme (17-33%), svimmelhed (12-22%), opkastning (11-15%), og urinretention (4-18%) (Kullgren et al 2013, Wiffen et al 2014, Caraceni et al 2012, Sivanesan et al 2016). Hertil kommer bivirkninger, hvis forekomst det er svært at kvantificere. Disse tæller hyperalgesi, allodyn, delir, muskelrigiditet, myoklonier, immunologisk og hormonel dysfunktion, fysisk afhængighed og tolerance (Kullgren et al 2013, Wiffen et al 2014, Caraceni et al 2012, Sivanesan et al 2016).

Underbehandling kan have fysiske, psykiske og sociale konsekvenser i form af nedsat funktionsniveau, nedsat søvnkvalitet, nedsat humør, nedsat libido, sexuel dysfunktion samt social

isolation, hvilket i alt medfører forringet livskvalitet (Deandrea et al 2008, Pergolizzi et al 2014, Paice & Von Roen 2014, Shen et al 2017).

Med andre ord er den palliative behandling en svær balancegang, der kompliceres yderligere af det pressede tidsperspektiv i forhold til sygdomsprogression (Paice & Von Roen 2014). En del patienter med kræft har fortsat smerter trods den farmakologiske smertebehandling (Mercadante & Portenoy 2001, Corli et al 2019, Mehta & Chan 2008, Paice & Von Roen 2014). Formålet med palliationen er, at fremme livskvalitet hos både den syge og dennes pårørende, samt at lindre lidelse og behandle smerter og andre problemer af både fysisk, psykisk, psykosocial og åndelig art (Sundhedsstyrelsen 2017). Hvor man i den nonmaligne smertebehandling ser på patienten i et bio-psyko-socialt perspektiv, opererer man i palliationen med et begreb, der hedder totalsmerte (Mehta & Chan 2008). Betegnelsen "Den totale smerte" refererer til at alle aspekter fysiske, psykiske, social påvirker smerteoplevelsen og gør smerten individuel og specifik i den bestemte situation (Hansen 2006).

Både livstruende sygdom og smerter disponerer for angst og/eller depression, som forekommer hos op til 38% af kræftpatienter (Block 2006). Hertil kommer, at der er påvist sammenhæng mellem psykologisk lidelse og smerter hos patienter med kræft (Zaza og Baine 2002), og smerter ved kræftsygdom opleves mere intense pga. den mening diagnosen tillægges (Benedetti 2013).

Katastrofetænkning er et sæt negative følelsesmæssige / kognitive processer, dvs. en mestringsstrategi, der involverer rumination, pessimisme, følelsen af hjælpeløshed samt en tendens til at forstørre eller overdrive værdien af truslen eller seriøsiteten af smertesensationen (Sullivan et al 2001).

Sammenhængen mellem katastrofetænkning og nonmaligne smerter er veldokumenteret (Severeijns et al 2001, Jacobsen & Butler 1996, Granot & Ferber 2005), hvor katastrofetænkning har vist sig at være en prædikator for smerteintensitet, handicap, postoperative smerter, større grad af smerteadfærd, øget brug af sundhedsydelse, samt øget forbrug af analgetika (Severeijns et al 2001, Jacobsen & Butler 1996, Granot & Ferber 2005). På trods af ovenstående giver sundhedsprofessionelle ikke væsentlig opmærksomhed til katastrofering i behandlingen af patienter med kræft (Jacobsen et al 2010).

På baggrund af en systematisk litteraturgennemgang (se bilag 1 og 2), er det vores vurdering, at forholdet mellem katastrofetænkning og opioideskalation, hos palliative patienter med kræft, ikke er undersøgt i tidligere studier.

Kun et enkelt tværsnitstudie på kvinder, der blev opereret for brystkræft, undersøger denne sammenhæng (Jacobsen & Butler, 1996). Her fandt man at høj grad af katastrofetænkning, var associeret med højere smerteintensitet og øget behov for opioider postoperativt. Det er dog usikkert om kvinderne i dette studie var opioidnaive og om der således var tale om en

opioideskalation. Med henblik på at få mere viden omkring sammenhængen mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelse hos patienter med kræft indlagt på hospices, er hensigten med dette studie at klarlægge, hvorvidt vurdering af katastrofetænkning kan være med til at nuancere smertebehandlingen og hermed nedsætte graden af opioidrelaterede bivirkninger.

1.1 FORMÅL

Det primære formål med dette studie var, at undersøge om der var en sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelse, samt opioideskalation over de første 7 dage hos patienter med kræft indlagt på hospices.

Det sekundære formål var, at undersøge om der var en sammenhæng mellem katastrofetænkning ved indlæggelse og smerteintensitet ved indlæggelse samt efter 7 dage.

1.2 HYPOTESER

Vores hypoteser var 1) at der er en positiv sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelse samt opioid- eskalation og 2) at der er en positiv sammenhæng mellem katastrofetænkning og smerteintensitet.

2 METODE

2.1 LITTERATURGENNEMGANG

Inden opstart af studiet blev der udført en litteraturgennemgang, med henblik på at vurdere hvilke faktorer der tidligere var påvist associeret med opioideskalering hos patienter med kræft og dermed væsentlige at justere for i dette studie (bilag 1, 2 og 3). Ved denne litteraturgennemgang identificerede vi 16 studier, som beskæftigede sig med 17 forskellige associerede faktorer (se bilag 2).

2.2 STUDIEDESIGN

Følgende metodeafsnit bygger på beskrivelse af metodedesign fra protokol afleveret på modul 7.

Studiet blev gennemført som et prospektivt multicenter kohortestudie af patienter med kræft i palliativ fase, der blev indlagt på et hospice.

2.3 ETISKE OVERVEJELSER

Gældende regler for håndtering af data (Datatilsynet – Forskning og statistik, 2020) blev overholdt, ligesom der også blev rettet henvendelse til Videnskabsetisk komité, der ikke fandt det nødvendigt med godkendelse fra deres side (bilag 4). Der blev indhentet skriftligt samtykke fra patienterne og data blev anonymiseret.

Der blev informeret om undersøgelsens formål, dvs. undersøgelse af forudsætninger for ændring i opioiddosis, til hospicepersonale og patienter i generelle termer (bilag 5 og 6). Herunder blev patienterne informeret om at deltagelse eller fravalg af deltagelse ikke ville påvirke deres behandlingstilbud (bilag 6).

2.4 DELTAGENDE CENTRE

Der er 19 hospicer i Danmark, som alle via mail primo oktober 2019 blev kontaktet med information om undersøgelsens mål og metode (bilag 7). Den skriftlige henvendelse blev derefter fulgt op med telefonisk kontakt, hvor uddybende spørgsmål blev besvaret. Som resultat valgte i alt 6 ud af de 19 Hospicer at deltage i undersøgelsen. De hospicer, der ikke ønskede at deltage, angav forskellige grunde, hvoraf de væsentligste var manglende ressourcer, etiske overvejelser ift. spørgeskemaer til meget syge patienter, samt skepsis overfor projektets relevans.

2.5 PATIENTER OG INKLUSIONSKRITERIER

Studiets deltagere var patienter med kræft, indlagt på et hospice i perioden 15 januar til 30 april 2020. Inklusionskriterier var, at patienter udover at have kræft skulle være over 18 år og kunne tale og forstå dansk. Patienter blev ekskluderet på baggrund af personalets vurdering, hvis ikke de kognitivt var i stand til at deltage i studiet (bilag 5).

2.6 SAMPLE-SIZE

Før opstart af studiet blev der udført en sample-size beregning for at kunne bestemme hvor mange deltagere, der var påkrævet for at kunne detektere en sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioid eskalation med en moderat effekt-size på 0,5. Da der ikke, efter vores viden, er nogen forudgående studier, er det besluttet at gå efter en moderat effektstørrelse på 0,5. Denne sample-size beregning blev udført vha G-power sample-size beregner. Ud fra den ønskede effektstørrelse blev sample-size beregnet til 49 og hertil blev tillagt 10 patienter pr. confounder (PainDetect og alder) vi ønskede at justere for, samt yderligere 5% for at tage højde for evt. dropouts. Målet var således at inkludere 83 patienter.

2.7 PROCEDURE FOR DATAINDSAMLING

Ved hvert Hospice var der én kontaktperson, der var forbindelsesled til projektgruppen og én person fra projektgruppen stod for den telefoniske kontakt med disse kontaktpersoner. Kontaktpersonerne på hvert hospice havde ansvaret for at dataindsamlingen foregik korrekt, enten ved selv at stå for dataindsamlingen eller ved at koordinerings-ansvaret blev uddelegeret til en plejeansvarlig sygeplejerske. På grund af patienternes sårbare situation blev data indsamlet enten ved at patienten selv udfyldte spørgeskemaerne, eller at denne blev interviewet af en sygeplejerske. Dataindsamlingen blev, på grund af sygeplejerskernes skiftende arbejdstider, udført af mere end en person ved hvert Hospice.

2.8 OUTCOMES

Data blev indsamlet vha. Spørgeskemaer (bilag 8, 9, 10, 11 og 12) til og ved journalgennemgang ved indlæggelse samt 7 dage efter indlæggelse eller ved dødens indtræden.

2.8.1 Katastrofetænkning

Inden for de første 24 timer udfyldte patienterne Pain Catastrophizing Scale (PCS, bilag 12), som blev anvendt til at kvantificere katastrofetænkning relateret til den individuelle smerteoplevelse. Patienten instrueres til at reflektere over tanker og følelser ved smerteoplevelsen ved angivelse af i hvilken grad patienten er enig i 13 udsagn, således at 0 svarer til at patienten 'slet ikke' er enig i

udsagnet, 1 i ringe grad, 2 i nogen grad, 3 i høj grad, 4 i meget høj grad. Skemaet blev i 1995 valideret af Sullivan et al. og har høj intern reliabilitet (Sullivan et al 1995).

Den totale score er således mellem 0-52 hvor 0 er ingen og 52 er max katastrofetænkning. Tidligere studier har vist at graden af katastrofetænkning har klinisk relevans ved en totalscore på 30 eller derover (Sullivan et al 1995).

2.8.2 Smerteintensitet

Patienten blev bedt om at angive den højeste smerteintensitet det seneste døgn ved indlæggelsestidspunktet og igen på dag 7. For at vurdere smerteintensitet anvendtes numerisk rangskala (NRS), som er en kvantitativ målemetode. NRS blev valideret i 1997 af Paice J. et al. Patienten instrueres i at angive et tal på en skala fra 0-10, hvor 0 = ingen smerter og 10 = værst tænkelige smerter (Paice et al 1997). Smerteintensiteten blev undersøgt ved indlæggelse som værste smerte (NRSt0) og igen efter 7 dage (NRSt7) samt gennemsnitssmerten over 4 uger (NRSgennemsnit over 4 uger, angivet på PainDETECT), for at kunne sammenligne NRSt0 værst, som et muligt udtryk for gennembrudssmerter, med gennemsnitssmerten.

2.8.3 Opioideskalation

Data på eskalation i opioid blev samlet på skemaer, hvor personalet skulle angive den samlede døgn dosis døgnnet før indlæggelse og igen på det 7 døgn, eller døgnnet ved dødens indtræden. Opioideskalation angivet som ændring i *morphine equivalent daily dose* (Δ MEDD) blev beregnet som Δ MEDD=[((X-Y)/Y)/antal dage] ud fra dosis, typen af opioid og administrationsrute, som blev noteret ved indlæggelsestidspunktet og igen efter 7 dage. Perioden på 7 dage blev valgt, da studier viser at over 80% af patienter med kræft indlagt på hospice opnår lindring på en uge (Mercadante et al 2011, Mercadante et al 2006). Anbefalingerne fra EAPC er, at optitrere døgn dosis når patienten har brug for mere end 3 ekstra doser dagligt, hvilket må være den generelle praksis. Dog har vi i dette studie ingen præcis data for hvordan praksis er på det enkelte hospice.

2.8.4 Demografiske og sygdomsrelaterede variabler

Patienterne angav selv køn, alder, civilstatus (angivet i gift /sammenlevende eller enlig), etnicitet og uddannelsesniveau. Personalet angav diagnose, metastaseplacering samt Performance-status. Performance-status er et mål for patientens generelle helbredsstatus samt funktionsniveau, delt op i 5 forskellige grader (0-4) angivende hvilken tilstand patienten befinder sig i (West & Jin 2015). Det bruges i den palliative behandling til at vurdere hvorvidt en patient med kræft kan tåle f.eks. kemoterapi og strålebehandling. Den er derfor tilgængelig i patientjournalen.

2.9 CONFOUNDERE

De confoundere, der i forbindelse med litteraturgennemgangen var repræsenteret i mere end to studier (alder og PainDetect), blev der samlet data på. Patienten besvarede spørgeskema vedrørende neuropatiske smerter ved indlæggelse.

2.9.1 Neuropatiske smerter

For at undersøge tilstedeværelsen af neuropatiske smerter blev spørgeskemaet PainDETECT (bilag 11) anvendt. I spørgeskemaets første del skulle patienten angive smerteintensiteten lige nu, værste smerteintensitet gennem de sidste 4 uger og gennemsnits smerteintensitet gennem de seneste 4 uger. Derefter blev patienten bedt om at sætte kryds ud for det billede, der bedst beskrev forløbet af smerterne:

- Konstante smerter med lette udsving (0).
- Konstante smerter med smerteanfald (- 1).
- Smerteanfald, ingen smerter mellem anfaldene (+ 1).
- Hyppige smerteanfald, men smerter mellem anfaldene (+ 1).

På et body-chart skulle patienten markere det område, hvor de primært havde smerter, herunder om smerterne var udstrålende.

Efterfølgende besvaredes 7 spørgsmål som analyserede kvaliteten af neuropatiske smertekomponenter som allodyni og neuropati. Svarene graderedes på en skala fra 0-5: 0 = slet ikke, 1 = meget lidt, 2 = lidt, 3 = moderat, 4 = meget, 5 = rigtig meget. Totalscore på 19 eller derover indikerer, at neuropatisk smertekomponent er sandsynlig. Totalscore på mellem 13 og 18 indikerer, at neuropatisk smertekomponent ikke entydigt kan afvises. Totalscore på 12 eller derunder indikerer, at neuropatisk smertekomponent er usandsynlig (Freyenhagen et al 2006)

2.10 STATISTISK ANALYSE

De indsamlede data blev behandlet i statistikprogrammet SPSS 25.

Ved hjælp af deskriptiv statistik blev kontinuerte variabler præsenteret som gennemsnit og standard deviation (SD). Kategoriske variabler blev præsenteret i procent. Data blev undersøgt for outliers og dem der lå mere end 3 SD over gennemsnit, blev ekskluderet i analyserne. For at undersøge vores hypoteser anvendte vi 2 analysetrin.

I første trin undersøgte vi via univariat lineær regressionsanalyse sammenhængen mellem den uafhængige variable katastrofetænkning (PCS) og hver af de afhængige variabler: "*morphine equivalent daily dose*" ved indlæggelsestidspunktet (MEDDt0) samt opioideskalation som ændring i "*morphine equivalent daily dose*" over indlæggelse pr døgn (Δ MEDD) (hypotese 1), samt

smerteintensitet (hypotese 2). For smerteintensiteten blev der undersøgt sammenhængen ved indlæggelse (NRSt0) værst, efter 7 dage (NRSt7) værst, samt gennemsnitssmerten over 4 uger (NRSgennemsnit over 4 uger) for at kunne sammenligne NRS værst, som et muligt udtryk for gennembrudssmerter, med gennemsnitssmerten.

I andet trin gennemførte vi samme analyse men justerede data for confounders i en multipel lineær regressionsanalyse. De prædiktorer, der i forbindelse med litteraturgennemgangen var repræsenteret i mere end to studier (alder og PainDetect), blev anset for at være de, der havde størst vægt og blev medtaget i regressionsanalysen. Resterende blev fravalgt, for at reducere kravene til sample-size. Resultater med $p < 0,05$ blev anset for signifikante.

3 RESULTATER

3.1 PATIENTDEMOGRAFI OG STUDIE KARAKTERISTIKA

Samlet blev der indlagt 421 patienter på de 6 hospice i perioden fra 15/01-30/04 2020. I alt besvarede 46 patienter, alle danske, fraset en enkelt nordmand og en grønlander som begge talte og forstod dansk. Én patient blev vurderet som outlier på baggrund af meget høje opioiddoser (MEDDt0=1679), svarende til mere end tre standard afvigelse fra gennemsnitsværdien og udtaget fra videre undersøgelse. Den gennemsnitlige alder i gruppen var 66 år og med en standardafvigelse på 13 år i rangen [43-91] år. Den undersøgte population bestod af 20 mænd og 25 kvinder. 20 % af deltagerne døde inden de 7 dage og deltagelsen var i gennemsnit 6,6 dage. 43% af deltagerne var enlige og 56% havde brug for hjælp til at udfylde skema.

Tabel 1 giver oversigt over data inkluderet i analysen, indsamlet med spørgeskemaer og udfyldt ved indlæggelse. Tabel 2 giver oversigt over smertekarakteristika og opioibehandling. Alle datasæt var komplette med hensyn til PCS værdi. En del skemaer blev modtaget længe efter de var udfyldt, med det resultat at det ikke var muligt at indhente manglende registreringer. Det betyder, at der mangler 5 ud af 45 (9%) registreringer af opioid-dosis ved dag 7 (subsidiært sidste døgn dosis givet inden dødens indtræffen). For smerteintensitet NRSt7manglede data på 14 ud af 45 (31%). Tabel 3 giver oversigt over kræftdiagnoser og spredning.

Tabel 1 Patientdemografi og studie karakteristika

Parameter	% / gns	SD
Alder (N=45)	66	12.8
Køn (N=45)		
Mænd	44%	
Kvinder	56%	
Partner? (N=45)		
gift/samboende	56%	
Enlig	44%	
Hjælp til skema (N=44)	57%	
Uddannelse (N=44)		
0: Ingen svar	0%	
1: Grundskole	27%	
2: Ungdomsuddannelse	7%	
3: Kort videregående	14%	
4: Mellemlang videregående	27%	
5: Lang videregående	5%	
6: Erhvervsuddannelse	20%	
Performancestatus		
0: Fuldt aktiv som før man blev syg	0	
1: Kan ikke udføre tungt fysisk arbejde, men alt andet.	0	
2: Oppegående mere end halvdelen af dagen og selvhjælpen, men ude af stand til at udføre fysisk arbejde.	11	
3: I seng eller siddende i stole mere end halvdelen af dagen og brug for hjælp to at klare sig selv.	25	

Tabel 2 Smertekarakteristika

Parameter	% / gns	SD
Antal dage i undersøgelsen (N=45)	6,61	0,94
painDETECT (neuropatiske smerter) (N=44)	9,59	6,88
PCS (katastrofetænkning) (N=45)	20,49	14,1
NRSt0 (smerteintensitet) (N=43)	5,12	3,08
NRSt7 (smerteintensitet) (N=31)	6,16	2,93
NRSgennemsnit (4 uger) (N=44)	4,80	2,31
NRSværest 4 uger (N=44)	7,50	2,67
Gennemsnitlig eskalation (ΔMEDD)	9,4	17,0
Døgn dosis dag 1 (N=45)	114	132
Døgn dosis dag 7 (N=40)	174	225
Opioid typer ved dag 1 (N=42)		
0: Ingen	3%	
1: Morfin	42%	
2: Oxycodon	20%	
3: Fentanyl	20%	
4: Metadon	12%	
7: Buprenorfin	2%	
9: Kodein	2%	
Opioid typer ved dag 7 (N=45)		
0: Ingen	1%	
1: Morfin	32%	
2: Oxycodon	20%	
3: Fentanyl	24%	
4: Metadon	17%	
6: Sufenta	1%	
7: Buprenorfin	3%	
9: Kodein	1%	

Tabel 3 Kræft-diagnoser og spredning

Parameter	%	Parameter	%
Kræftdiagnose (N=45)		metastacering (N=39)	
1: pulm	38%	0: Ingen	7%
2: prostatae	13%	1: Cerebrale	11%
3: recti	4%	2: Respirationsorganer	15%
4: colon	7%	3: Knogle	28%
5: pancreas	9%	4: Lever	24%
6: ovarie	9%	5: Hud	1%
7: mammae	13%	6: Bughinde	5%
8: renal	4%	8: Lymfe	4%
10: Uteri	2%	9: Urinveje	4%
		10: ventrikel & oesophagus	2%

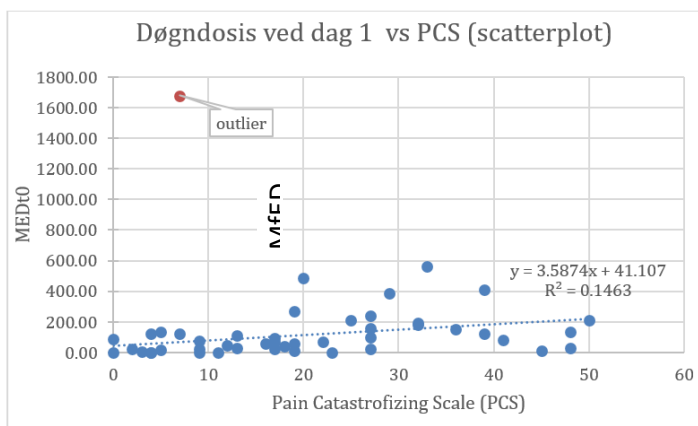
3.2 SAMMENHÆNG MELLEM KATASTROFETÆNKNING (PCS) OG OPIOIDDOSIS VED INDLÆGGELSE (MEDDt0) SAMT OPIOID ESKALATION (Δ MEDD)

Den univariate lineære regression viste signifikant sammenhæng mellem PCS-score og døgndosis ved indlæggelse ($R^2 = 0,146$, $p = 0,01$, $B = 3,587$).

Tabel 4 Univariat linær regressionsanalyse af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og opioidækvivalent døgndosis ved indlæggelse samt døgngøgning i opioiddosis i undersøgelsesperioden (MEDDt0 & Δ MEDD).

	VARIABLE	B	S.E.	(P)	R^2
MEDDt0	PCS	3,587	1,322	0,010 ($p < 0.05$)	0,146
Δ MEDD	PCS	-0,029	0,201	0,886	0,001

Figur 1. Univariat linær regression af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og opioid døgndosis (MEDDt0)



Sammenhængen var også signifikant, når der blev korrigeret for alder og PainDETECT i en multipel lineær regression ($R^2 = 0,195$, $p = 0,015$, $B = 3,530$). Derimod blev der ikke fundet signifikant sammenhæng mellem PCS og opioiddeskalation (Δ MEDD) ved univariat analyse ($R^2 = 0,001$, $p = 0,886$, $B = -0,029$) og det samme gjorde sig gældende for den multiple regressionsanalyse ($R^2 = 0,040$, $p = 0,958$, $B = -0,011$), hvor der blev korrigeret for alder og PainDETECT.

Table 5 Multivariat linær regressionsanalyse af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og opioidækvivalent døgndosis ved indlæggelse, samt døgngøning i opioiddosis i undersøgelsesperioden (MEDDt0 & ΔMEDD).

	VARIABEL	B	S.E.	(P)	R2
MEDDt0	PCS	3,530	1,384	0,015 (p < 0.05)	
	alder	-2,328	1,495	0,127	0,195
	PainDETECT	0,622	2,891	0,831	
MEDD	PCS	-0,011	0,211	0,958	
	alder	-0,262	0,223	0,249	0,040
	PainDETECT	-0,184	0,426	0,668	

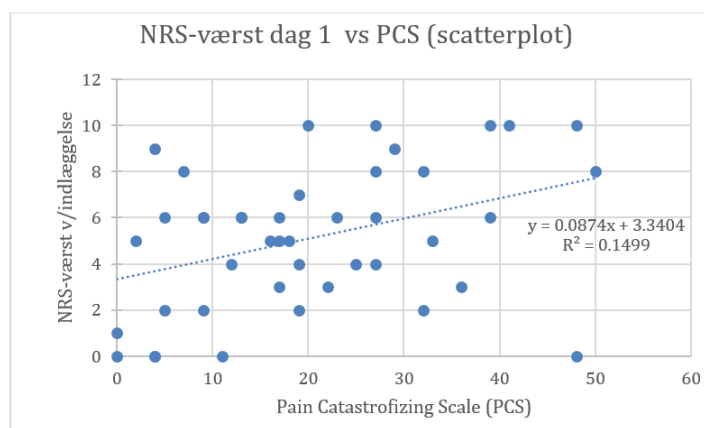
3.3 SAMMENHÆNG MELLEM KATASTROFETÆNKNING (PCS) OG SMERTEINTENSITET VED INDLÆGGELSE (NRSt0), HHV SMERTEINTENSITET EFTER 7 DAGE (NRSt7) OG GENNEMSNITSSMERTE OVER DE SIDSTE 4 UGER (NRS-GENNEMSNIT)

Ved en univariat lineær regressionsanalyse af sammenhæng mellem PCS-score og NRSt0 fandt vi en signifikant sammenhæng (R2 0,150 og p=0,010, B = 0,087), som stadig viste sig som en tendens, når der ved den multiple lineær regressionsanalyse blev korrigeret for alder og PainDETECT (R2= 0,440 og p =0,052, B= 0,058). Ved en univariat lineær regressionsanalyse af sammenhæng mellem PCS-score og NRSt7, blev der ikke fundet sammenhæng (R2=0,002 og p=0,830, B=-0,009). Der blev heller ikke fundet sammenhæng ved den multiple lineære regressionsanalyse, hvor der blev justering for de identificerede confounders (R2,= 0,0128, p=0,757, B = 0,013). Sammenhængen mellem PCS-score og NRS-gennemsnit var signifikant ved univariat analyse (R2=0,120 og p=0,011, B= 0,063), men ses kun som en tendens, når der justeres for confounders (R2=0,609 og p=0,052, B = 0,042).

Table 6 Univariat linær regressionsanalyse af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og smerteintensitet (NRSt0, NRSt7, NRS gennemsnit).

	VARIABEL	B	S.E.	(P)	R2
NRSt0 (VED INDLÆGGELSE)	PCS	0,087	0,032	0,010 (p < 0.05)	0,150
NRSt7 (VED DAG 7)	PCS	-0,009	0,041	0,830	0,002
NRSGENNEMSNIT (4 UGER)	PCS	0,063	0,024	0,011 (p < 0.05)	0,144

Figur 2. Univariat linær regression af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og værste smerte ved dag 1 (NRSt0)



Figur 2. Univariat linær regression af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og værste smerte ved dag 7 (NRSt7)

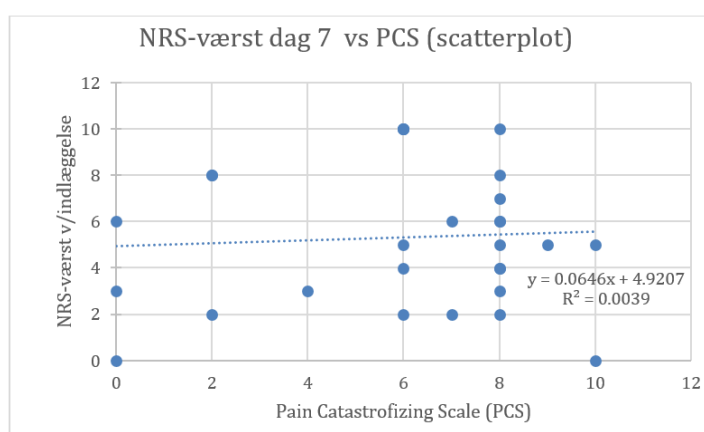


Table 7 Multivariat linær regression af sammenhæng mellem katastrofetænkning (PCS) og smerteintensitet (NRSt0, NRSt7 & NRSGennemsnit) korrigeret for confounders

	VARIABLE	B	S.E	(P)	R2
NRST0 (VED INDLÆGGELSE)	PCS	0,058	0,029	0,052 (p = 0.052)	0,440
	alder	0,008	0,057	0,790	
	PainDETECT	0,248	0,031	0,000 (p < 0.05)	
NRST7 (EFTER 7 DAGE)	PCS	0,013	0,042	0,757	0,128
	alder	-0,410	0,043	0,356	
	PainDETECT	0,124	0,078	0,123	
NRS-GENNEMSNIT	PCS	0,042	0,021	0,052 (p = 0.052)	0,415
	alder	-0,008	0,022	0,703	
	PainDETECT	0,179	0,043	0,000 (p < 0.05)	

4 DISKUSSION

4.1 OPSUMMERING AF RESULTATER

Det primære formål var, at undersøge sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og opioiddosis ved indlæggelse (MEDDt0) og opioideskalering opgjort i "*morphine equivalent daily dose*" (Δ MEDD). Resultaterne viste, at en højere smertekatastroferingscore ved indlæggelse var associeret med en højere opioiddosis ved indlæggelse, men ikke med eskalation i opioiddosis over indlæggelsestid (max 7 dage).

Det sekundære formål var, at undersøge, om der var en sammenhæng mellem katastrofetænkning ved indlæggelse og værste smerteintensitet ved indlæggelse (NRSt0), samt katastrofetænkning og værste smerteintensitet efter 7 dage (NRSt7). Resultaterne viste, at der var en signifikant sammenhæng mellem katastrofetænkning og den værste smerteintensitet ved indlæggelse samt gennemsnits smerteintensitet over 4 uger. Der blev ikke fundet sammenhæng mellem katastrofetænkning og værste smerteintensitet efter 7 dage.

4.2 KATASTROFETÆNKNING OG OPIOID

Dette er det første studie, der undersøger sammenhængen mellem katastrofetænkning og opioiddosis hos patienter med kræft i den palliative fase indlagt på hospice. I dette studie fandt vi en signifikant sammenhæng mellem opioiddosis ved indlæggelsestidspunktet, både ved univariat analyse og når der blev korrigeret for confounders.

Når vi i dette studie finder sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelsestidspunktet og ikke mellem katastrofetænkning og opioideskalation opgjort i "*morphine equivalent daily dose*" (Δ MEDD), tyder det på, at den kausalitet der muligvis forklarer relationen mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelse, ikke er gældende eller svækkes under hospice indlæggelse.

Smerte moduleres i kroppen af flere mekanismer og blandt disse har det endogene opioidsystem en afgørende rolle i at nedregulere smerte (Olesen et al 2012). Undersøgelser peger på, at høj grad af katastrofetænkning påvirker det endogene opioidsystem (Campbell and Edwards 2009). Det er blandt andet fundet, at personer med tendens til høj grad af katastrofetænkning, har en mindre effektiv smerteinhibering (Weissman-Fogel et al 2008), samt forstærket temporal summation (Edwards 2016). Darnall og Colloca (2018) argumenterer for, at mennesket konstant befinder sig på et kontinuum mellem nocebo og placebo. De ræsonnerer, at katastrofetænkning er en mulig nocebo effekt, da forventningen om smerte kan udløse cholecystokiner, som er involveret i modulationen af angst og hyperalgesi. Dette er blandt andet vist i et studie, hvor raske

forsøgspersoner ved kvantitativ sensorisk test, viser øget smerte efter at blive guidet til at katastrofetænke (Darnall & Colloca 2018). Iflg. Darnall og Colloca (2018) spiller katastrofetænkning en rolle ved central sensibilisering. De konkluderer, at man må undersøge, hvad der for patienten er mulige noceboeffekter for at styrke placeboeffekten, hvorved de positive forventninger til behandlingen kan øge respons til opioider og dermed af hele smertebehandlingen.

En forklaring på vores fund, at katastrofetænkning er relateret til højere opioiddosis ved indlæggelse, kan være at de, der scorer højt på PCS-scoren, har et mindre respons på opioider, fordi de ikke har en tillægseffekt af egne endogene opioider. Fundet understøttes af, at flere studier har fundet at højere tendens til katastrofetænkning er blevet associeret med større behov for opioider postoperativt (Darnall & Colloca 2018). Katastrofetænkning har også vist sig associeret med craving, forstået som det opfattede behov eller ønske om at indtage opioider (Martel et al 2014). Denne association kan enten være en alternativ- eller en tillægforklaring på sammenhængen mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelsestidspunktet, dog har vi i dette studie ikke målt på craving. I den litteraturgennemgang vi har udført i forbindelse med dette studie, i forhold til opioideskalation hos patienter med kræft, beskæftigede kun et af studierne sig med psykologiske faktorer som en prædiktor (Fainsinger et al 2005, bilag 2). I dette studie så de ikke på katastrofetænkning, men på graden af psykologisk stress angivet som ja/nej, vurderet af patientens læge.

Vores resultater er i overensstemmelse med resultaterne i studiet af Jacobsen og Butler (1996), hvor man fandt sammenhæng mellem høj grad af katastrofetænkning og et højere forbrug af analgetika postoperativt, ved kvinder opereret for brystkræft. I dette studie blev opioidforbruget monitoreret dagligt over 3 dage postoperativt og det er uklart, hvorvidt patienterne var opioidnaive, hvilket gør det usikkert, om der er tale om en opioideskalation. I en artikel af Rome et al. (2011) beskrives det at palliative patienter, der har mulighed for livsforlængende behandling, ikke oplever de samme lidelser, som de der indlægges til livets afslutning på hospice uden mulighed for livsforlængende behandling. Populationen i studiet af Jacobsen og Butler (1996) er i et andet stadie af deres sygdomsforløb med relativt gode fremtidsudsigter sammenlignet med hospice-populationen undersøgt i nærværende studie.

Et aspekt, som kan have betydning for resultaterne i dette studie, er, at undersøgelsen tager udgangspunkt i mennesker, der er indlagt til livets afslutning. Det, at leve med en livstruende sygdom og at nærme sig døden, medfører naturlige følelser af sorg, fortvivelse, frygt, angst og ensomhed (Block 2006). Samtidig medfører det at skulle dø af kræft symptomer fra sygdom og bivirkninger fra behandlingen. Mellem 3-38% af kræftpatienter lider af depression og ca 25% har angst symptomer (Block 2006). Som Benedetti (2013) skriver i sit review, har kommunikationen med de sundhedsprofessionelle stor betydning for eventuelle placebo/nocebo respons. Når der skal

stilles en diagnose, gives et dårligt svar om f.eks. sygdomsprogression, eller informeres om bivirkninger, er det lægens opgave at formidle den fulde sandhed til patienten. Når en behandling gives, spiller faktorer fra patientens egne tanker og forventninger, lægens valg af ord og evne til empati, omgivelserne og situationen etc. ind på behandlingsudfaldet (Benedetti 2013). Informeret samtykke kan udløse et placebo respons, hvorved f.eks. information om bivirkninger kan blive selvopfyldende (Wells & Kaptchuk 2012). I Rapporten "Patienters oplevede barrierer i kommunikationen med personalet" fremgår det, at patienter der gennem deres behandlingsforløb ikke føler sig set og hørt, kan have svært ved at få stillet de rette spørgsmål, føler at personalet mangler empati og føler sig splittet mellem faggrupperes indbyrdes kamp om hvem der har den rigtige viden (Enhed for Evaluering og Brugerinddragelse 2014). Kommunikationsproblemer med patienterne kan altså medføre en række situationer, som kan bidrage til øget placebo respons.

Lidelse og sorg ved at skulle dø, kan medføre at smerten forstærkes (Hansen 2006). I en undersøgelse af plejen på Diakonissestiftelsen Hospice (Nielsen & Monberg 2014), konkluderes det at patient og pårørende oplever sig set, hørt og respekteret til forskel fra under indlæggelser på et hospital, hvor oplevelsen er, at der er mindre tid og er et mere positivistisk menneskesyn. Dette resultat understøttes af data fra EORCT- skemaet som viser en generel tendens til bedret livskvalitet hos patienten over den første uge på hospice (Nielsen og Monberg 2014).

En forklaring, på den manglende sammenhæng mellem katastrofetænkning ved indlæggelse og opioideskalation efter indlæggelse, kan være at grundværdierne for plejen på hospice styrker placeboeffekter og reducerer placeboeffekter og herunder påvirker den katastrofetænkning, patienten har ved indlæggelse. Hvis dette forhold er til stede, er der mulighed for, at katastrofetænkning reduceres eller kompenseres for og at der dermed er et mindre behov for medicinsk smertebehandling på baggrund af katastrofetænkning.

Den signifikante sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioiddosis ved indlæggelse, antyder at patienter med katastrofetænkning før indlæggelse, til en vis udstrækning har fået katastrofetænkningen behandlet med opioid, men at denne behandlingstilgang ændres eller forebygges ved hospiceindlæggelse. I den undersøgte population er den gennemsnitlige opioideskalation 59mg over indlæggelsestiden på hospice (gennemsnit 6.6 dage, SD 0.94). Der forekommer en eskalation i opioid i løbet af indlæggelsen, men denne har ikke signifikant sammenhæng med katastrofetæknings-scoren (PCS) ved indlæggelse. Dette fund indikerer, at det er andre faktorer der spiller ind på opioid-eskalationen under indlæggelsen. At behovet for opioiddoser stiger, er i overensstemmelse med resultaterne fra flere af de studier identificeret ved litteraturgennemgang (Collin et al 1993, Mercandante et al 1999, Radha Krishna et al 2010), hvor behovet for større doser af opioid findes relateret til sygdomsprogression. Netop tumorbyrde og

sygdomsprogression er fundet at være en prædikator for forestående død (Percy et al 2007), hvilket kan bidrage til en mulig forklaring på stigning i opioiddosis under indlæggelse på hospice.

4.3 KATASTROFETÆNKNING OG SMERTEINTENSITET

Det sekundære formål med dette studie var, at undersøge sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og smerteintensitet (NRS). En univariat analyse af sammenhængen mellem katastrofetænkning (PCS) og den værste smerteintensitet ved indlæggelse (NRSt0) underbyggede hypotesen om, at høj katastrofetænkning har betydning for smerteintensiteten. Dette fund var dog ikke signifikant, når der blev justeret for confounders. Der blev ikke fundet sammenhæng mellem katastrofetænkning og smerteintensitet efter 7 dage.

I den nonmaligne smertebehandling er der klar evidens for sammenhængen mellem katastrofetænkning og smerteintensitet (Quartana et al 2009, Jacobsen et al 2010). Som tidligere nævnt findes der 3 subskalaer i PCS (rumination, magnifikation og hjælpeløshed). Rumination og magnifikation er patienternes evne til at have fokus på og overdrive truslen af en smertefuld stimulus. Hjælpeløshed defineres ved patienternes manglende tro på at kunne takle smertefuldt stimuli på en positiv måde, eller overhovedet at kunne overkomme den (Sullivan et al 2001).

Når vi i dette studie finder en delvis sammenhæng mellem katastrofetænkning og smerteintensiteten er dette således i overensstemmelse med fund fra nonmaligne smertetilstande (Jacobsen et al 2010). I litteraturen opdeles smerte ofte i maligne og nonmaligne smerter. Mængden af litteratur, der beskæftiger sig med katastrofetænkning hos patienter med kræft, er begrænset, hvorimod emnet er blevet udforsket i vid udstrækning i forhold til behandlingen af nonmaligne smerter (Jacobsen et al 2010). Generelt ses der samme tendenser ved studier, der beskæftiger sig med sammenhængen mellem katastrofetænkning og smerteintensitet hos patienter med kræft, som ved studier der beskæftiger sig med smerter med benign baggrund. Flere studier ser på forskelle/ligheder mellem smerte med benign og malign baggrund (Masselin-Dubois et al 2013, Bishop & Warr 2003, Turk et al 1998).

Ved sammenligning mellem en population der opereres for brystkræft og en population der gennemgår en knæoperation, fandt Masselin-Dubois et al (2013) at magnifikation hos begge populationer, var en prædikator for intensiteten af den postoperative smerte. Der var med andre ord, i disse to grupper, ikke forskel på om smerten havde oprindelse i maligne eller nonmaligne årsager. Bishop og Warr (2003) argumenterer på baggrund af deres studie for, at der er flere ligheder end uligheder mellem maligne og nonmaligne smerter. De finder, at smerteintensiteten hos kvinder med kroniske smerter er den samme, uanset om smerterne skyldes sygdommen eller behandlingen (Bishop og Warr 2003). Modsat finder Turk et al (1998), at patienter med kræft i sammenligning med patienter uden kræft, bekymrer sig mere om smerte, undgår aktiviteter der kan

udløse smerte og generelt føler sig mere håbløse end patienter med non-maligne smerter. Dette perspektiv understøttes også (som tidligere nævnt) af Benedetti (2013), som argumenterer for større nocebo respons proportionalt med alvorligheden af diagnosen (diagnosens betydning).

Sammenhængen mellem katastrofetænkning og smerter hos patienter med kræft er undersøgt i et mindre antal studier. Fx i et studiet af Jacobsen og Butler findes en sammenhæng mellem katastrofetænkning og smerteintensitet postoperativt (Jacobsen og Bulter 1996) og i et studie af Utne et al (2009), har katastrofetænkning vist sig som den eneste copingstrategi hos palliative onkologiske patienter at være associeret med tilstedeværelsen af smerter. I sidstnævnte studie er intensiteten af smerten er ikke angivet.

Prasertsri et al (2011) finder ikke sammenhæng mellem katastrofetænkning og smerteintensitet, men derimod kvaliteten af smerten. Derudover findes der også, hos kræftpatienter, sammenhæng mellem mestringsstrategier, herunder katastrofetænkning og forskellige aspekter relateret til smerteoplevelsen, f.eks. depression, angst, affektive barrierer samt følelsesmæssig lidelse (Prasertsri et al 2011, Bishop og Warr 2003). Vi har i dette studie ikke målt på kvaliteten af smerter og kan derfor ikke sammenligne vores resultater med resultaterne fra disse studier.

Der kan være flere forklaringsmodeller på forholdet mellem katastrofetænkning og smerte (Campbell and Edwards 2009). Inddragelsen af de pårørende kan muligvis bidrage til en forklaring på en af de faktorer der medierer forholdet mellem katastrofetænkning og smerteintensitet under indlæggelsen på hospice. I den undersøgte population havde 56% en partner. Et ægteskab rummer ofte kilden til mestringsstrategier, idet ægtefællen bliver primær støtte under smertefulde oplevelser (Badr & Shen et al 2014). Det er fundet, at i et ægteskab påvirkes ægtefællerne af hinandens katastrofetænkning (Leonard & Cano 2006, Badr & Shen 2014). Der ses større smerteintensitet hos den kroniske smertepatient hvis ægtefællen katastrofetænker, end hvis ægtefællen ikke katastrofetænker (Badr og Shen 2014).

Vi har i dette studie fundet en sammenhæng mellem katastrofetænkning og smerteintensitet ved indlæggelsestidspunktet ved univariat analyse, men ikke efter indlæggelse, dvs ved dag 7. *Værste smerteintensitet* ved indlæggelse kan være et udtryk for ikke velbehandlet baggrundssmerte. Dette understøttes af, at hyppigste medvirkende årsag til indlæggelse er smertebehandling. Når *værste smerteintensitet* ved dag 7 er større end *værste smerteintensitet* ved indlæggelse, kan det være et udtryk for gennembrudssmerter eller også kan det være et udtryk for at patienterne generelt har større smerteintensitet. I et studie af Collin et al (1993) findes, at smerteintensiteten stiger med sygdomsprogression i bred forstand, hvilket kan være en mulig forklaring på at smerteintensiteten stiger fra dag 1 til dag 7. Samtidig er det fundet at patienter med kræft ofte associerer deres smerter

med sygdomsprogression (Buck & Morley 2006), hvilket kan være tilfældet, men smerter kan også være fluktuerende uden det handler om sygdomsprogression.

Ved indlæggelse ser det ud til at sammenhængen mellem *katastrofetænkning* og henholdsvis den *gennemsnitlige smerte* og den *værste smerte* er ca. lige stærk. Der kan naturligvis ikke direkte sluttes derfra, at *værste smerte* og *gennemsnitlige smerte* vil have samme sammenhæng med PCS ved dag 7 efter indlæggelse, men det sandsynliggør at *værste smerte* er en rimelig parameter i forhold til vurderingen af sammenhængen mellem smertekatastrofetænkning og smerteintensitet. Når sammenhængen mellem *katastrofetænkning* og *værste smerteintensitet* ikke er signifikant ved dag 7 efter indlæggelse, kan det, som argumenteret ovenfor i afsnittet "katastrofetænkning og opioid", forklares med at plejen på hospice, muligvis, er med til at reducere kausaliteten mellem katastrofetænkning og smerteintensitet. Hertil kommer, at en stor del af patienterne er døde eller for dårlige til at kunne deltage i undersøgelsen ved dag 7, hvilket reducerer antallet af svar på smerteintensiteten ved dag 7 og dermed reducerer den statistiske styrke ved analysen af denne sammenhæng.

5 LIMITATIONS / DISKUSSION AF METODE

5.1 SAMPLE

Der er flere begrænsninger i dette studie. For det første lykkedes det kun at få inkluderet 46 patienter, hvilket er væsentlig færre end de 83 besvarelser, vi havde beregnet skulle deltage for at opnå ønskede statistiske styrke. Ud af 421 patienter der var indlagt på hospice i perioden, var kun 46 patienter villige til at deltage og mødte kriterier for inklusion. Der kan være flere grunde til dette. Bishop & Warr 2003 angiver forskellige årsager til manglende deltagelse i deres studie: nogle ønskede ikke at deltage, nogle var for trætte og nogle var ikke i stand til det. Graven og Timm (2019) fandt at sygeplejerske på hospice har modstand mod spørgeskemaer pga. de etiske aspekter. Argumenterne inkluderer, at patienterne er meget syge og ofte bange for at blive indlagt på hospice og at spørgeskemaer kan være med til at skabe distance og hæmme den relation, det er sygeplejerskens opgave at opbygge (Graven & Timm 2019, Hansen & Tjoernhoej-Hansen, 2013).

Vi har i dette studie ikke samlet data på hvem der ikke indgår og hvorfor, men det er sandsynligt at de mest syge af patienterne ikke er repræsenteret i samplen. En konsekvens heraf er, at vi ikke kan udelukke at vores fund havde været anderledes, hvis samplen havde været mere repræsentativ. En anden faktor, der har haft betydning for dataindsamlingen, er covid-19 pandemien, der blev erkendt i Danmark i midten af marts 2020. Data blev samlet da epidemien udbrød og flere af de hospicer der samlede data, gik ned i patient antal eller havde indlæggelsesstop. Der vil således være brug for fremtidige studier for at undersøge om resultaterne fra dette studie kan overføres til andre samples og populationer.

5.2 BIAS

Smerte hos kræftpatienter bliver påvirket af mange faktorer, herunder primær diagnosen, metastaseplaceringer, operation, medicinsk kræftbehandling, inaktivitet og bliver dæmpet af analgesika, hvilket gør det svært at undersøge sammenhænge (Laird et al 2011). Et studie af praksis i den kliniske hverdag, vil være forbundet med en række mulige bias, da man ikke kan opnå laboratoriets kontrollerede forhold. I dette studie indsamles data på variabler identificeret ved en litteraturgennemgang af faktorer, der prædikterer forbrug af opioider. Ikke alle identificerede variabler er medtaget. Faktorer som længden af smertebehandlingen (som indikator for hvor sensibiliserede patienterne er), hvor patienten blev indlagt fra, genetik ou psykologisk lidelse er ikke medtaget i dataindsamlingen. Det har været et krav fra klinikere, på de hospicer hvor dataindsamlingen har fundet sted, at mængden af data, der skulle samles, ikke blev for omfattende. Det har medført, at der er mulige confoundere, som der ikke bliver justeret for i dette studie. Inkluderede data er de, hvor der har været stor evidensbyrde. I de multiple

regressionsanalyser af sammenhængen mellem katastrofetænkning og smerteintensitet og opioiddosis justerede vi for tilstedeværelsen af neuropatiske smerter (painDETECT) og alder. Der blev, i den litteraturgennemgang vi i forbindelse med dette studie udførte, identificeret flere mulige confounders. I et fremtidigt studie kunne det på en større population være interessant at undersøge, hvorvidt resultaterne ville være gældende, hvis der blev justeret for flere confounders. De data, der er fravalgt at justere for, er de, hvor der ikke med lethed kunne findes svar i journalen. Der er samlet data for kræftdiagnose og metastaseplacering. Viden om placeringen af metastaser kan dog være mangelfuld, afhængig af hvornår patienterne sidst er scannet. En mangel i metoden kan være at vi, på trods af at patienterne har kræft, ikke har data der kan vise om deres smerter er relateret til deres kræftdiagnose eller er forårsaget af anden kronisk smerteproblematik, ligesom vi heller ikke har indhentet data på co-morbiditet. Opioiddosis ved indlæggelsestidspunktet (MEDDt0) er et resultat af behandling gennem en varierende periode. Nogle har kun haft smerter i kort tid – andre gennem år. Vi har i dette studie valgt ikke at samle data på varighed af behandlingen og en bias kan derfor være, at nogle patienter er mere sensibiliserede end andre (Olesen et al 2012). I dette studie har vi valgt at måle på den *værste smerteintensitet* (værste NRS) på indlæggelsestidspunktet og på dag 7. *Værste smerteintensitet* kan være et udtryk for gennembrudssmerter, som kan forekomme selvom baggrundssmerter er velbehandlede (NRS<4), karakteriseret ved intermitterende højintensitets smerteanfald (Løhre et al 2016). *Værste smerteintensitet* kan også være et udtryk for en baggrundssmerter, der er fluktuerende og ikke er velbehandlet (Løhre et al 2016). På baggrund af data indsamlet i dette studie, kan man derfor ikke konkludere om patienterne er lindret eller ej.

I dette studie er der ikke indhentet oplysninger om sekundær analgetika, hvilket kan introducere en bias, da sekundære analgetika kan have konsekvenser for smerteintensiteten og opioiddeskaleringen. Det registreres ikke om patienten har haft besøg af præst, psykolog eller musikterapeut, der alle kan have terapeutisk betydning for smerteintensiteten, idet kontakten kan bidrage til total smertebehandlingen. I palliationen bruges morfin også til behandling af dyspnø, som ofte vil være i form af et medikament ('røde dråber'), der er en af de stærke opioider, men det er ikke medtaget i projektets dataregistrering og kan derfor være en bias, da den samtidig med sin lindrende effekt for dyspnø også kan lindre smerter. Især på grund af samplens relativt lille størrelse valgte vi at undersøge for outliers og ekskluderede målepunkter, der lå over 3 SD over gennemsnittet af de undersøgte observationer i population. I den data vi modtog identificeredes således én outlier, der fik signifikant højere dosis ved indlæggelsestidspunktet end resterende observationer

6 KONKLUSION

Studiet viste at katastrofetænkning ikke er en prædiktor for opioideskalation og smerteintensitet ved terminale patienter med kræft *under* indlæggelse på hospices, men også at katastrofetænkning er en prædiktor for opioiddosis og smerteintensitet hos hospice patienter *før* indlæggelse på hospices.

Resultaterne i dette studie antyder at tendens til høj katastrofetænkning hos patienter med kræft behandles med opioider *før* indlæggelsen på hospice.

Efter vores viden er dette det første studie der undersøger sammenhængen mellem katastrofetænkning, opioiddosis og eskalation, samt smerteintensitet. Resultaterne af dette studie indikerer at nonfarmakologiske interventioner, rettet mod katastrofetænkning hos patienter med kræft tidligere i det palliative forløb, kan være med til at forbedre og nuancere smertebehandlingen, samt reducere opioideskalation og hermed bivirkninger ved overbehandling *før* og *under* hospiceindlæggelse.

Der er flere begrænsninger i dette studie, herunder en utilstrækkelig sample-size. Der er derfor brug for yderligere studier for at undersøge om resultaterne kan repliceres, således at konklusionerne kan be- eller afkræftes, samt nuanceres.

7 IMPLIKATIONER FOR KLINIKKEN SAMT FREMTIDIG FORSKNING

Statistisk signifikans er ikke altid det samme som klinisk relevans og spørgsmålet er, hvordan resultaterne i dette studie kan bidrage til den kliniske hverdag. Katastrofetænkning kan reduceres ved behandling med kognitiv terapi, hvorved patienten bliver bedre til at tilpasse sig til kroniske smerter (Sullivan et al 2001). På MR scanninger af patienter, der har tendens til høj katastrofetænkning, ses der efter et 11 ugers gruppeforløb med kognitiv smertebehandling, før og efter forandringer på volumen i områder af hjernen, der er associeret med smertekontrol (Darnall & Colloca 2018). Ifølge Darnall & Colloca (2018) har reduktionen af katastrofetænkning, og de strukturelle forandringer det medfører i hjernen, en direkte korrelation med formindsket smerteintensitet. Jacobsen et al foreslår med deres artikel i 2010, at interventioner, der omhandler smerteintensitet, samtidig skal fokusere på patientens følelsesmæssige mestringsstrategier. Kognitiv terapi har vist sig effektiv til at reducere katastrofetænkning, ved at forbedre den descenderende smertemodulation. Terapiformen kræver at patienten engagerer sig i behandling og tror på at behandlingen kan hjælpe, hvorved placebo effekten forstærkes (Darnall & Colloca 2018). Czerw et al (2016) finder, i deres studie af kvinder med brystkræft, at kvindernes tro på hvad der er vigtigst i smertebehandlingen, er dikteret af lægen og ikke indre faktorer.

Hvis viden fra dette studie kan overføres til en dansk kontekst, øges relevansen af nonfarmakologisk behandling og herunder færdighedstræning ift. hvordan patienterne fortolker smerte og hvordan de arbejder med at reducere katastrofering.

Spørgsmålet bliver hvordan denne viden, og fundene fra dette studie, kan anvendes i et hospice setting.

Patienterne er, når de bliver indlagt på hospice, oftest i den sidste fase af livet og kognitiv terapi kan i denne sammenhæng forekomme omsonst (kun 11 % af patienterne i den undersøgte population udskrives igen). I vores optik er disse betragtninger dog ikke meningsløse. Vi finder en association mellem katastrofetænkning og opioiddosis samt smerteintensiteten ved indlæggelsestidspunktet, hvilket gør det relevant at undersøge om en igangsættelse af kognitiv smertebehandling tidligere i de palliative forløb ville kunne reducere den sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioiddosis samt smerteintensitet, vi finder i dette studie.

Centralt i hospice filosofien er, at møde patienten som et helt menneske med en livshistorie, vaner, interesser, familie normer etc., og ikke kun en diagnose og symptomer (Graven & Timm 2019) Hospice filosofien bygger på den engelske sygeplejerske og læge Cicely Saunders grundideer som hun har udviklet på Christopher's Hospice. Her var målet med den palliative behandling god pleje,

tryghed, hjemlig atmosfære og fred til at finde mening med livet, vel at mærke i modsætning til at kurere (Graven og Thimm 2019).

I et nyligt dansk studie af hvordan hospicefilosofien praktiseres på de danske hospice, påpeges det at der er en spænding mellem den medicinske tilgang, hvor smerter bliver et symptom, der skal fjernes medicinsk og hospice filosofien, hvor det centrale er en holistisk tilgang til mennesket og den gode død (Graven og Timm 2019). Et centralt element i kritikken af medikaliseringen af den palliative pleje er, at hvis en kultur ikke har et eksistentielt sprog om at dø, drejes kommunikationen om døden over i et mere medicinsk 'smertesprog' (McNamara 2004). Netop åbenhed om døden bliver fundet at være et essentielt tema for hospice praksis (Graven og Timm 2019). Graven og Tim anfører, at det er vigtigt at guide patienten og de pårørende gennem en erkendelsesproces, med åbenhed om at patienten ofte vil pendulere mellem håbet for helbredelse og accept af den forestående død. Håb er ved livets afslutning ikke kun håbet om overlevelse, men kan transformeres til andet som eks. håbet om at sikre nære familie medlemmers fremtid, religiøse håb for et liv efter døden etc. (Olsson et al 2010). Håb og optimisme spiller en rolle i forhold til smerteintensiteten, hvilket blandt andet er vist ved patienter ved kræft under kemobehandling (Pulvers & Hood 2013): Håb og optimisme har også vist sig at øge effekten ved smertebehandling ved at booste placeboeffekten (Pulvers & Hood 2013) Hvis det er hospicefilosofi og -praksis der medfører at kausaliteten mellem katastrofetænkning, smerteintensitet og opioid øgning svækkes, er der god grund til at fortsætte og styrke denne praksis.

I den undersøgte population er 55,6 % gift eller samboende. Som det fremgår af WHO's definition af palliation, er de pårørende omfattet af målet for den palliative behandling (Sundhedsstyrelsen 2017). Der er fundet evidens for at stress og angst hos den pårørende herved kan reduceres. Videncenter for Rehabilitering og Palliation har i 2015 udgivet en rapport, der kortlægger den professionelle indsats i forhold til pårørende til mennesker ramt af livstruende sygdom. Et af tiltagene er pårørendesamtaler, som er en afklarende samtale med pårørende, hvor fokus er at fremme mestringsstrategier (Dalgaard K. M 2015). I et fremtidigt studie kunne det være interessant at undersøge, hvordan pårørende påvirkes af katastrofetænkning i en palliativ setting og hvordan det videre influere på patientens smerteintensitet og effekt af smertebehandlingen.

I den maligne smertebehandling findes der en klinisk retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne patienter med kræft i palliativt forløb, hvor fokus er på medicineringen (Sonne et al 2015). Dansk Selskab for Almen Medicin har udgivet en vejledning om palliation i primærsektoren, hvis formål er at give redskaber til palliation i på det basale niveau. Denne vejledning inkluderer viden om totalsmerte begrebet, redskaber til non-farmakologisk smertebehandling, men der er ingen information om katastrofetænkning (DSAM 2014). Fundene fra nærværende studie indikerer at patienter med høj grad af katastrofetænkning behandles med øgede mængder af opioider før

indlæggelse på Hospice, hvilket understreger relevansen af at få retningslinjer der også lægger vægt på viden om og tiltag målrettet behandlingen af katastrofetænkning hos patienter med kræft.

I den forbindelse ville det også være interessant at undersøge, om der er forskel på hvem der har fulgt patienten før indlæggelse på hospice og hvilke strategier, der har været fulgt. Er der fx forskel på om patienten har været indlagt på et sygehus, er blevet fulgt af egen læge eller af et palliativt team med tværfaglig indsats.

I et retrospektivt studie med en kohorte på 157 af Oosten et al (2011) blev 43,3 % sederet op mod døden. Den primære årsag til sedering var terminalt delir, hvilket ofte er medicinudløst, hvor opioider udpeges til den hyppigst medvirkende faktor (ibid).

I studiet af Oosten et al (2011) var der signifikant sammenhæng mellem opioiddosis ved indlæggelsestidspunktet og palliativ sedering. Når vi i den undersøgte population finder sammenhæng mellem katastrofetænkning og opioid dosis ved indlæggelse, kunne det i et fremtidigt studie være interessant at undersøge, om der også er en sammenhæng med katastrofetænkning og risiko for palliativ sedering. Perspektivet er, at en tidligere igangsættelse af smertebehandling i de palliative forløb, fx kognitiv terapi målrettet tidlig behandling af katastrofetænkning, måske vil kunne nedsætte behovet for palliativ sedering på hospice, idet en mere nuanceret smertebehandling ville kunne nedsætte behovet for opioider.

8 TAK TIL...

Forfatterne til dette studie vil gerne takke personale og patienter på deltagende hospice. Vi ved at der i den kliniske hverdag er meget administration og dokumentation og at det at deltage i et projekt som dette er en ekstra opgave. Vi ved at patientgruppen på dette stadie af deres sygdom er trætte og har brug for at målrette deres tid og kræfter på kvalitet og nærvær og ikke på skemaer og bureaukrati. At der opstod en Coronapandemi midt i dataindsamlingen, gør ikke denne tak mindre.

En særlig tak til de patienter som stadig er, til de som ikke er mere og til de som kommer og som vi forhåbentligt med nye perspektiver på palliationen, kan hjælpe til endnu bedre behandling i deres palliative forløb.

En tak til sygeplejerske Elisabeth Ubbesen for gennemlæsning og kloge indsigtfulde kommentarer.

Endelig vil vi gerne takke vores vejleder Henrik Bjarke Vægter, som har bidraget med gode råd og velfunderet indsigt og ikke mindst holdt øje med at vi har formuleret os så kort og præcist som det nu har kunnet lade sig gøre 😊.

9 LITTERATUR

- Badr, Hoda, and Megan J. Shen. 2014. "Pain Catastrophizing, Pain Intensity, and Dyadic Adjustment Influence Patient and Partner Depression in Metastatic Breast Cancer." *Clinical Journal of Pain* 30 (11): 923–33. <https://doi.org/10.1097/AJP.000000000000058>.
- Benedetti, Fabrizio. 2013. "Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship." *Physiological Reviews* 93 (3): 1207–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>.
- Bishop, Scott R, and David Warr. 2003. "Coping, Catastrophizing and Chronic Pain in Breast Cancer." *Journal of Behavioral Medicine*. Vol. 17.
- Block, S. 2006. "Psychological Issues in End-of-Life Care." *JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE* 9 (3): 751–72. <https://doi.org/10.1089/jpm.2006.9978>.
- Buck, Rhiannon, and Stephen Morley. 2006. "A Daily Process Design Study of Attentional Pain Control Strategies in the Self-Management of Cancer Pain." *European Journal of Pain* 10 (5): 385–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.04.001>.
- Campbell, Claudia M., and Robert R. Edwards. 2009. "Mind-Body Interactions in Pain: The Neurophysiology of Anxious and Catastrophic Pain-Related Thoughts." *Translational Research*. Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.12.002>.
- Caraceni, Augusto, Geoffrey Hanks, Stein Kaasa, Michael I. Bennett, Cinzia Brunelli, Nathan Cherny, Ola Dale, et al. 2012. "Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-Based Recommendations from the EAPC." *The Lancet Oncology* 13 (2): 58–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2).
- Collin, E, P Poulain, A Gauvain-Piquard, G Petit, and E Pichard-~andri. 1993. "Is Disease Progression the Major Factor in Morphine 'tolerance' in Cancer Pain Treatment?" *Pain*. Vol. 55.
- Corli, Oscar, Giovanna Damia, Francesca Galli, Carmen Verrastro, and Massimo Broggin. 2019. "Lack of Efficacy: When Opioids Do Not Achieve Analgesia from the Beginning of Treatment in Cancer Patients." *Cancer Management and Research* 11: 10337–44. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S211818>.
- Czerw, Aleksandra, Urszula Religioni, and Andrzej Deptała. 2016. "Assessment of Pain, Acceptance of Illness, Adjustment to Life with Cancer and Coping Strategies in Breast Cancer Patients." *Breast Cancer* 23 (4): 654–61. <https://doi.org/10.1007/s12282-015-0620-0>.
- Dalgaard, Karen Marie. 2015. "Pårørende Til Livstruet Syge Mennesker i Palliative Forløb: En Kortlægning Af Den Professionelle Indsats i Det Danske Sundhedsvæsen."
- Darnall, Beth D, and Luana Colloca. 2018. "Optimizing Placebo and Minimizing Nocebo to Reduce Pain, Catastrophizing, and Opioid Use: A Review of the Science and an Evidence-Informed Clinical Toolkit." *International Review of Neurobiology* 139: 129–57. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.022>.

- Datatilsynet. n.d. "Datatilsynet - Forskning Og Statistik." Accessed October 22, 2019. <https://www.datatilsynet.dk/emner/forskning-og-statistik/generelt-om-forskning-og-statistik/>.
- Deandrea, S., M. Montanari, L. Moja, and G. Apolone. 2008. "Prevalence of Undertreatment in Cancer Pain. A Review of Published Literature." *Annals of Oncology* 19: 1985–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2733110/>.
- DMCG-PAL. 2013. "Interventioner, Der Støtter Voksne Pårørende Til Kraeftpatienter i Palliativt Forløb." www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer.
- Dsam. 2014. "Palliation." www.maanedsskriftet.dk.
- Edwards, Robert R., A. J. Dolman, E. Michna, J. N. Katz, S. S. Nedeljkovic, D. Janfaza, Z. Isaac, M. O. Martel, R. N. Jamison, and A. D. Wasan. 2016. "Changes in Pain Sensitivity and Pain Modulation during Oral Opioid Treatment: The Impact of Negative Affect." *Pain Medicine (United States)* 17 (10): 1882–91. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw010>.
- Eellan Sivanesan, MD, Melvin C. Gitlin, MD, FACPM, and Keith A. Candiotti, MD, and Florida. Department of Anesthesiology, Perioperative Medicine, and Pain Management, University of Miami Miller School of Medicine, Miami. 2016. "Opioid-Induced Hallucinations: A Review of the Literature, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment." *Anesth Analg.* 123 (4): 836–43. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- Enhed for Evaluering og Brugerinddragelse på. 2014. "Patienters Oplevede Barrierer i Kommunikationen Med Personalet." København. www.patientsikkerhed.dk.
- Fainsinger, Robin L., Cheryl L. Nekolaichuk, Peter G. Lawlor, Catherine M. Neumann, John Hanson, and Antonio Vigano. 2005. "A Multicenter Study of the Revised Edmonton Staging System for Classifying Cancer Pain in Advanced Cancer Patients." *Journal of Pain and Symptom Management* 29 (3): 224–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.008>.
- Farrar, John T, James P B Young, Linda Lamoreaux, John L Werth, and R Michael Poole. 2001. "Clinical Importance of Changes in Chronic Pain Intensity Measured on an 11-Point Numerical Pain Rating Scale." *PAIN* 94: 149–58. www.elsevier.com/locate/pain.
- Freyenhagen, Rainer, Ralf Baron, Ulrich Gockel, and Thomas R. Tölle. 2006. "PainDETECT: A New Screening Questionnaire to Identify Neuropathic Components in Patients with Back Pain." *Current Medical Research and Opinion* 22 (10): 1911–20. <https://doi.org/10.1185/030079906X132488>.
- Granot, Michal, and Sari Goldstein Ferber. 2005. "The Roles of Pain Catastrophizing and Anxiety in the Prediction of Postoperative Pain Intensity: A Prospective Study." *Clinical Journal of Pain* 21 (5): 439–45. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000135236.12705.2d>.
- Graven, Vibeke, and Helle Timm. 2019. "Hospice Philosophy in Practice-Toward an Authentic Death." *Omega*, June, 30222819852850. <https://doi.org/10.1177/0030222819852850>.

- Greenstreet, Wendy. 2014. "The Concept of Total Pain: A Focused Patient Care Study." *British Journal of Nursing* 10 (19): 1248–55.
<https://doi.org/10.12968/bjon.2001.10.19.9996>.
- Hansen, Helle Ploug, and Tine Tjørnhøj-Thomsen. 2013. "Who, How, and What?: Quality of Life and Psychosocial Cancer Research." Springer Publishing Company.
- Hansen, Rydahl. 2006. "Den Totale Smerte." *Klinisk Sygepleje* 2 (2): 15–23.
- Il'yasova, Dora, Lisa H. Colbert, Tamara B. Harris, Anne B. Newman, Douglas C. Bauer, Suzanne Satterfield, and Stephen B. Kritchevsky. 2005. "Circulating Levels of Inflammatory Markers and Cancer Risk in the Health Aging and Body Composition Cohort." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 14 (10): 2413–18.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0316>.
- Jacobsen, Paul B, and Robert W Butler. 1996. "Relation of Cognitive Coping and Catastrophizing to Acute Pain and Analgesic Use Following Breast Cancer Surgery." *Journal of Behavioral Medicine*. Vol. 19.
- Jacobsen, Ramune, Claus Møldrup, Lona Christrup, Per Sjøgren, and Ole Bo Hansen. 2010. "Psychological and Behavioural Predictors of Pain Management Outcomes in Patients with Cancer." *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 24 (4): 781–90.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2010.00776.x>.
- Kullgren, Justin, Vy Le, and Warren Wheeler. 2013. "Incidence of Hydromorphone-Induced Neuroexcitation in Hospice Patients." *Journal of Palliative Medicine* 16 (10): 1205–9.
<https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0467>.
- Laird, Barry J.A., Angela C. Scott, Lesley A. Colvin, Amy Louise McKeon, Gordon D. Murray, Kenneth C.H. Fearon, and Marie T. Fallon. 2011. "Cancer Pain and Its Relationship to Systemic Inflammation: An Exploratory Study." *Pain* 152 (2): 460–63.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.035>.
- Leonard, Michelle T, and Annmarie Cano. 2006. "Pain Affects Spouses Too: Personal Experience with Pain and Catastrophizing as Correlates of Spouse Distress." *PAIN* 126 (1–3): 139–46. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.022>.
- Løhre, Erik Torbjørn, Pål Klepstad, Michael I. Bennett, Cinzia Brunelli, Augusto Caraceni, Robin L. Fainsinger, Anne Kari Knudsen, Sebastiano Mercadante, Per Sjøgren, and Stein Kaasa. 2016. "From 'Breakthrough' to 'Episodic' Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations." *Journal of Pain and Symptom Management* 51 (6): 1013–19.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.329>.
- Martel, M.O.aEmail Author, Jamison, R.N.a,b, Wasan, A.D.c, Edwards, R.R.a. 2014. "The Association between Catastrophizing and Craving in Patients with Chronic Pain Prescribed Opioid Therapy: A Preliminary Analysis." *Pain Medicin* 15 (10): 1757–64.
- Masselin-Dubois, Anne, Nadine Attal, Dominique Fletcher, Christian Jayr, Aline Albi, Jacques Fermanian, Didier Bouhassira, and Sophie Baudic. 2013. "Are Psychological Predictors of Chronic Postsurgical Pain Dependent on the Surgical Model? A

- Comparison of Total Knee Arthroplasty and Breast Surgery for Cancer.” *Journal of Pain* 14 (8): 854–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.02.013>.
- McGuire, Deborah B. 2004. “Occurrence of Cancer Pain.” *JNCI Monographs* 2004 (32): 51–56. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh015>.
- Mcnamara, Beverley. 2004. “Good Enough Death: Autonomy and Choice in Australian Palliative Care.” *Social Science & Medicine* 58: 929–38. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2003.10.042>.
- Mehta, Anita, and Lisa S. Chan. 2008. “Understanding of the Concept of ‘Total Pain.’” *Journal of Hospice & Palliative Nursing* 10 (1): 26–32. <https://doi.org/10.1097/01.njh.0000306714.50539.1a>.
- Mercadante, Sebastiano, Fabio Fulfaro, Alessandra Casuccio, and Luca Barresi. 1999. “Investigation of an Opioid Response Categorization in Advanced Cancer Patients.” *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 18.
- Mercadante, Sebastiano, Vittorio Gebbia, Fabrizio David, Federica Aielli, Lucilla Verna, Giampiero Porzio, Patrizia Ferrera, Alessandra Casuccio, and Corrado Ficarella. 2011. “Does Pain Intensity Predict a Poor Opioid Response in Cancer Patients?” *European Journal of Cancer* 47 (5): 713–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.12.020>.
- Mercadante, Sebastiano, and Russell K. Portenoy. 2001. “Opioid Poorly-Responsive Cancer Pain. Part 1: Clinical Considerations.” *Journal of Pain and Symptom Management* 21 (2): 144–50. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(00\)00228-1](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(00)00228-1).
- Mercadante, Sebastiano, Patrizia Villari, Patrizia Ferrera, and Alessandra Casuccio. 2006. “Opioid-Induced or Pain Relief-Reduced Symptoms in Advanced Cancer Patients?” *European Journal of Pain* 10 (2): 153–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.006>.
- Merskey and Bogduk, IASP Press, Seattle. 1994. “IASP Terminology - IASP.” *Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy*. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
- Mohammad Zafir Al-Shahri, MD, MD Emilio Herrera Molina, and MD Doreen Oneschuk. 2003. “American Journal of Hospice and Palliative Medication-Focused Approach to Total Pain : Poor Symptom Control , Polypharmacy , and Adverse Reactions” 20 (4): 307–10. <https://doi.org/10.1177/104990910302000414>.
- Nielsen, R., and H. Monberg. 2014. “Plejen På Hospice Set Fra Patienters, Pårørendes Og Personalets Perspektiv.” *Sygeplejersken*, 2014. <https://dsr.dk/sygeplejersken/arkiv/sy-nr-2014-13/plejen-pa-hospice-set-fra-patienters-paroerendes-og-personalets>.
- NORDCAN. n.d. “Kraeftstatistik: Nøgletal Og Figurer.” www.ancr.nu.
- Olesen, A. E., T. Andresen, C. Staahl, and A. M. Drewes. 2012. “Human Experimental Pain Models for Assessing the Therapeutic Efficacy of Analgesic Drugs.” *Pharmacological Reviews* 64 (3): 722–79. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005447>.
- Olsson, Louise, Gunnel Östlund, Peter Strang, Eva Jeppsson Grassman, and Maria Friedrichsen. 2010. “Maintaining Hope When Close to Death: Insight from Cancer

Patients in Palliative Home Care.” *International Journal of Palliative Nursing* 16 (12): 607–12. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2010.16.12.607>.

Oosten, A W, W H Oldenmenger, C Van Zuylen, P I M Schmitz, M Bannink, P J Lieveise, J E C Bromberg, and C C D Van Der Rijt. 2011. “Higher Doses of Opioids in Patients Who Need Palliative Sedation Prior to Death: Cause or Consequence?” <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.057>.

Paice, Judith A., Felissa L. Cohen, and Felissa L. 1997. “Validity of a Verbally Administered Numeric Rating Scale to Measure Cancer Pain Intensity.” *Cancer Nursing* 20 (2): 88–93. <https://ovidsp-dc2-ovid-com.zorac.aub.aau.dk/sp-4.03.0b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c1c7f5031d0406d8c82b2b76b894fe4085d1ffc7c21ed49fbb40d8c83a526255a5c398632667709d4cb51a8fb6f20b42237d72ac5c7b373bd209f6a6c23bbd1b873de6f93c75108d605595414fe43615d3bb9916>.

Paice, Judith A., and Jamie H. Von Roenn. 2014. “Under- or Overtreatment of Pain in the Patient with Cancer: How to Achieve Proper Balance.” *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5196>.

Percy, L., W. Dilani, L. Philip, Q. Andrew, H. Wendy, M. Peter, L. Quynh Thu, et al. 2007. “Metabolic Tumor Burden Predicts for Disease Progression and Death in Lung Cancer.” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 69 (2): 328–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.036>.

Pergolizzi, Joseph, Rainer H. Böger, Keith Budd, Albert Dahan, Serdar Erdine, Guy Hans, Hans Georg Kress, et al. 2008. “Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone).” *Pain Practice* 8 (4): 287–313. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>.

Poulin, Patricia A., Heather C. Romanow, Noriyeh Rahbari, Rebecca Small, Catherine E. Smyth, Taylor Hatchard, Brahm K. Solomon, et al. 2016. “The Relationship between Mindfulness, Pain Intensity, Pain Catastrophizing, Depression, and Quality of Life among Cancer Survivors Living with Chronic Neuropathic Pain.” *Supportive Care in Cancer* 24 (10): 4167–75. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3243-x>.

Prasertsri, Nusara, Janean Holden, Francis J. Keefe, and Diana J. Wilkie. 2011. “Repressive Coping Style: Relationships with Depression, Pain, and Pain Coping Strategies in Lung Cancer out Patients.” *Lung Cancer* 71 (2): 235–40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.05.009>.

Pulvers, Kim, and Anna Hood. 2013. “The Role of Positive Traits and Pain Catastrophizing in Pain Perception.” *Current Pain and Headache Reports* 17 (5). <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0330-2>.

Quartana, Phillip J., Claudia M. Campbell, and Robert R. Edwards. 2009. “Pain Catastrophizing a Critical Review.” *Expert Review of Neurotherapeutics*. <https://doi.org/10.1586/ern.09.34>.

- Radha krishna, Lalit Kumar, Jissy Vijo Poulouse, Benjamin SA Tan, and Cynthia Goh. 2010. "Opioid Use amongst Cancer Patients at the End of Life." *Annals Academy of Medicine* 39: 790–97.
- Rome, Robin B, Hillary H Luminais, Deborah A Bourgeois, and Christopher M Blais. 2011. "The Role of Palliative Care at the End of Life." *Ochsner Journal* 11 (4): 348–52.
- Salaffi, Fausto, Andrea Stancati, Carlo Alberto Silvestri, Alessandro Ciapetti, and Walter Grassi. 2004. "Minimal Clinically Important Changes in Chronic Musculoskeletal Pain Intensity Measured on a Numerical Rating Scale." *European Journal of Pain* 8 (4): 283–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.09.004>.
- Severeijns, Rudy, Johan W.S. Vlaeyen, Marcel A. Van Den Hout, and Wim E.J. Weber. 2001. "Pain Catastrophizing Predicts Pain Intensity, Disability, and Psychological Distress Independent of the Level of Physical Impairment." *Clinical Journal of Pain* 17 (2): 165–72. <https://doi.org/10.1097/00002508-200106000-00009>.
- Shen, Wen Chi, Jen Shi Chen, Yu Yun Shao, Kuan Der Lee, Tzeon Jye Chiou, Yung Chuan Sung, Kun Ming Rau, et al. 2017. "Impact of Undertreatment of Cancer Pain With Analgesic Drugs on Patient Outcomes: A Nationwide Survey of Outpatient Cancer Patient Care in Taiwan." *Journal of Pain and Symptom Management* 54 (1): 55-65.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.02.018>.
- Somers, Tamara J., Amy P. Abernethy, Sara N. Edmond, Sarah A. Kelleher, Anava A. Wren, Greg P. Samsa, and Francis J. Keefe. 2015. "A Pilot Study of a Mobile Health Pain Coping Skills Training Protocol for Patients with Persistent Cancer Pain." *Journal of Pain and Symptom Management* 50 (4): 553–58. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.04.013>.
- Sonne, Nan, Asbjørn Ziebell, and Jacob Sørensen. 2015. "Klinisk Retningslinje 'Smertebehandling Med Stærke Opioider Til Voksne Cancerpatienter i Palliativt Forløb.'" *Center for Kliniske Retningslinjer*. http://www.cfkr.dk/media/353370/Klinisk_retningslinje_for_smertebehandling_med_stærke_opioider_til_voksne_cancerpatienter_i_palliativt_forløb.pdf.
- Strasser F1, Walker P, Bruera E. 2005. "Palliative Pain Management: When Both Pain and Suffering Hurt. - PubMed - NCBI." *J Palliat Care*. 21 (2): 69–79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16114805>.
- Sullivan, M., B. Thorn, J. Haythornthwaite, F. Keefe, M. Martin, L. Bradley, and J. Lefebvre. 2001. "Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain." *The Clinical Journal of Pain* 17: 52–64. <https://journals.lww.com/clinicalpain>.
- Sullivan, Michael J L, Scott R Bishop, and Jayne Pivik. 1995. "The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation." *Psychological Assessment*. Vol. 7.
- Sundhedsstyrelsen. 2018. *Forløbsprogram for Rehabilitering Og Palliation i Forbindelse Med Kraeft*. København: Sundhedsstyrelsen. www.sst.dk.
- Sundhedsstyrelsen. 2017. "Anbefalinger for Den Palliative Indsats." København S. www.sst.dk.

- Sundhedsstyrelsen. 2016. *Kortlægning Af Opioidforbruget i Danmark, Med Fokus På Patineter Med Non-Maligne Smerter*. August 201. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/smerteindsats>.
- Turk, D. C., T. C. Sist, A. Okifuji, M. F. Miner, G. Florio, P. Harrison, J. Massey, M. L. Lema, and M. A. Zevon. 1998. "Adaptation to Metastatic Cancer Pain, Regional/Local Cancer Pain and Non-Cancer Pain: Role of Psychological and Behavioral Factors." *Pain* 74 (2–3): 247–56. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00187-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00187-5).
- Utne, Inger, Christine Miaskowski, Kristin Bjordal, Steven M. Paul, Gunnhild Jakobsen, and Tone Rustøen. 2009. "Differences in the Use of Pain Coping Strategies Between Oncology Inpatients with Mild vs. Moderate to Severe Pain." *Journal of Pain and Symptom Management* 38 (5): 717–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.03.005>.
- Beuken-Van Everdingen, Marieke H.J. Van Den, Laura M.J. Hochstenbach, Elbert A.J. Joosten, Vivianne C.G. Tjan-Heijnen, and Daisy J.A. Janssen. 2016. "Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Pain and Symptom Management* 51 (6): 1070-1090.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>.
- Weissman-Fogel, Irit, Elliot Sprecher, and Dorit Pud. 2008. "Effects of Catastrophizing on Pain Perception and Pain Modulation." *Experimental Brain Research* 186 (1): 79–85. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1206-7>.
- Wells, Rebecca Erwin, and Ted J. Kaptchuk. 2012. "To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent." *American Journal of Bioethics* 12 (3): 22–29. <https://doi.org/10.1080/15265161.2011.652798>.
- West, Howard, and Jill O. Jin. 2015. "Performance Status in Patients with Cancer." *JAMA Oncology*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3113>.
- WHO. 1996. "Cancer Pain Relief, 2nd Edn." Geneva. [https://doi.org/10.1016/s0020-7489\(97\)84430-6](https://doi.org/10.1016/s0020-7489(97)84430-6).
- Wiffen, Philip J., Sheena Derry, and R. Andrew Moore. 2014. "Impact of Morphine, Fentanyl, Oxycodone or Codeine on Patient Consciousness, Appetite and Thirst When Used to Treat Cancer Pain." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011056.pub2>.
- Zaza, Christine, and Natalie Baine. 2002. "Cancer Pain and Psychosocial Factors: A Critical Review of the Literature." *Journal of Pain and Symptom Management* 24 (5): 526–42. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00497-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00497-9).