



Morfin som behandling
ved
akutt lungeødem

Kandidatnummer: 57
VID vitenskapelig høgskole
Haraldsplass

Fordypningsoppgave
Videreutdanning i Akuttmedisinsk sykepleie

Kull: 2018-2020

Antall ord: 4297

Dato 10/6- 20

Sammendrag

Bakgrunn: Bruk av morfin til pasienter med akutt lungeødem er en tradisjonell behandling som fortsatt er anbefalt både i Norge og i andre land. Behandlingen brukes til tross for at det i fagmiljøet diskuteres om morfin kan ha ett negativt utfall på pasienters overlevelse ved akutt lungeødem. I oppgaven er målet å se på om bruk av morfin til pasienter med lungeødem bør begrenses, samt synliggjøre og formidle kunnskapen som finnes rundt denne problemstillingen og bakgrunnen for behandlingsmetoden.

Problemstilling: Bør bruk av Morfin til pasienter med akutt lungeødem begrenses for å unngå forverret tilstand og økt mortalitet?

Metode: Metoden som er brukt er systematisk litteraturstudie. Det ble utført søk etter relevant litteratur i databasene Medline, PubMed og Google Scholar.

Resultat: Det kunnskapsbaserte grunnlaget for bruken av morfin til pasienter med akutt lungeødem viser seg å være begrenset, og flere av studiene er små og utført langt tilbake i tid. Studiene klarer i liten grad å vise til positive konsekvenser når morfin blir gitt pasienter med akutt lungeødem, men det sees derimot flere sannsynlige sammenhenger mellom morfin og forverret tilstand, også økt mortalitet.

Konklusjon: Kvaliteten på studiene som er gjort gjør det utfordrende å konkludere angående bruk av morfin til pasienter med akutt lungeødem. Flere av studiene som er tatt med indikerer likevel at det er en sterk sammenheng mellom behandling med morfin til denne pasientgruppen, og forverret utfall, da også økt mortalitet. Det er derfor nødvendig med randomiserte kliniske undersøkelser av den standardiserte behandlingen for å kunne besvare denne problemstillingen best mulig.

Nøkkelord: Morfin, akutt lungeødem, akutt hjertesvikt

Summary

Background: The use of morphine in patients with acute pulmonary edema is a traditional treatment that is still recommended in both Norway and most other countries. This treatment is used despite of the fact that, in the professional environment, it is being debated whether morphine can have a negative impact on patients' survival in pulmonary edema. The thesis will highlight whether the use of morphine given to patients with pulmonary edema should be reduced. The purpose of this task is also to provide increased knowledge about the treatment used for patients with pulmonary edema and the background for this.

Issue: Should Morphine use for patients with acute pulmonary edema be reduced for better patient outcomes?

Method: The method used is a systematic literature study. Searches for relevant literature were performed in the databases Medline, PubMed and Google scholar.

Results: The knowledge-based basis for the use of morphine in patients with acute pulmonary edema appears to be limited, and several of the studies have been conducted far back in time.

There is little evidence of positive consequences of morphine given to patients with acute pulmonary edema, but on the other hand there are several probable associations between morphine and worsening outcomes of different kinds, also increased mortality.

Conclusion: Due to the limited research on the use of Morphine in patients with acute pulmonary edema, it is challenging to make a conclusion regarding the use of Morphine in patients with acute pulmonary edema. However, several of the studies included indicate that there is a strong correlation between treatment with Morphine for this patient group, and worsening outcomes to varying degrees, including increased mortality. Randomized clinical trials of the standardized treatment are needed to answer this challenge to the greatest extent possible.

Keywords: Morphine, acute pulmonary edema, acute heart failure

Innholdsliste

1. Innledning.....	1
1.1 Problemstilling.....	1
1.2 Hensikt.....	1
2. Metode.....	2
2.1 Litteraturstudie.....	2
2.2 Litteratursøk.....	3
2.3 Utvelgelse og presentasjon av vitenskapelige artikler.....	3
2.4 Analyse.....	4
3. Resultat.....	5
3.1 Presentasjon av vitenskapelig artikler.....	5
3.2 Aktuelle tema.....	9
4. Diskusjon.....	10
4.1 Bruk av Morfin til pasienter med lungeødem - bakgrunn og begrunnelse.....	10
4.1 Bivirkninger og redusert behandlingseffekt ved bruk av Morfin.....	11
4.3 Økt mortalitet.....	12
4.4 Alternative behandlingsformer.....	13
5. Konklusjon.....	14
6. Litteraturliste.....	15
Vedlegg 1.....	16
Vedlegg 2.....	17

1. Innledning

Akutt lungeødem er en utfordrende akuttmedisinsk tilstand som man jevnlig møter både i sykehus og prehospitalt. Akutt lungeødem kan komme av flere ulike årsaker, men i de fleste tilfeller er dette en sekundær diagnose ved kardiell sykdom, og oppstår ofte i kjølvannet av akutt hjertesvikt. Når hjerte pumper dårligere, samler ekstravaskulær væske seg i lungenes alveoler og forhindrer normal respirasjon. Dette kan være en livstruende tilstand, og den akutte behandlingen vil derfor være avgjørende for pasientens utfall og overlevelse (Hoffman & Reynolds, 1987). Bruk av morfin til pasienter med akutt lungeødem er en tradisjonell behandling som fortsatt er anbefalt både i Norge og i resten av Europa, dette på grunn av morfins evne som vasodilatator og anxiolytikum (Ellingsrud & Agewall, 2016). Den evidensbaserte forskningen som er gjort rundt morfin til denne pasientgruppen ser ut til å være begrenset, likevel anbefales og brukes denne behandlingen. Dette til tross for at det i fagmiljøet har vært diskutert om morfin kan ha ett negativt utfall på pasienters overlevelse ved lungeødem (Ellingsrud & Agewall, 2016). I denne oppgaven ønsker jeg derfor å se nærmere på hvilken forskning som er gjort og hva den kan fortelle om morfin som behandling til pasienter med akutt lungeødem, og om det er grunnlag for å begrense bruken av morfin til denne pasientgruppen. Med ordet «å begrense» menes det i denne sammenhengen å avvente med morfin som akuttbehandling til eventuelt senere i forløpet, og i første omgang bruke andre medikamenter eller metoder som kan ha like god eller bedre effekt.

1.1 Problemstilling

Problemstillingen i denne oppgaven er «Bør bruk av morfin til pasienter med akutt lungeødem begrenses for å unngå forverret tilstand og økt mortalitet?»

1.2 Hensikt

Hensikten med oppgaven er å finne, belyse og sammenligne ulike studier som er utført rundt den aktuelle behandlingsmetoden, for å kunne se på om det er grunnlag for å være forsiktig med bruk av morfin til pasienter med akutt lungeødem. En annen viktig hensikt med

oppgaven er å formidle kunnskap om et relevant tema. Denne diagnosen er noe vi som sykepleiere vil kunne møte relativt hyppig i praksisfeltet, og det er derfor nødvendig å ha kjennskap til forskning som gjort og vite hva som er grunnlaget for den behandling vi er med å gi. Dette vil kunne gi oss en større mulighet til å bidra på en god måte inn i arbeidet, og vil gjøre oss tryggere i møte med pasienter som har akutt lungeødem.

2. Metode

2.1 Litteraturstudie

Denne oppgaven er en litteraturstudie hvor artikler og forskningsstudier som er aktuelle for å belyse min problemstilling blir presentert og diskutert.

Målet med en litteraturstudie er lete opp, identifisere og gjennomgå relevant forskning rundt det temaet man ønsker å undersøke. Ved å gjøre en litteraturstudie kan man få en god og helhetlig oversikt over alle studier som er gjort på et konkret tema. Ifølge Fjordside (2019) publiseres det hvert år svært mange vitenskapelige artikler som har relevans for medisin og helsetjenester rundt omkring i verden. Mange av disse forskningsartiklene utgjør et stort potensial for evidensbasert utvikling innen helsefaget, men kan være vanskelig å fange opp av den enkelte. Litteraturstudier vil gjøre det enklere å få oversikt over studiene, og bidrar til å lettere kunne anvende forskning i praksis. Å nyttiggjøre seg av evidensbasert kunnskap har blitt en standard for profesjonell praksis innen helse (Fjordside, 2019).

Ved enkle litteraturstudier hvor det ikke er gjort store og systematiske søk, er utfordringen at forskeren kan velge ut artikler eller studier som bygger opp under funn som man personlig ønsker å fremheve. Det er derfor viktig å huske på at denne måten å innhente kunnskap på er drevet av en interesse for et spesielt tema, og kan influere diskusjonen. Man vil likevel kunne være med å gi en verdifull innsikt i hvilken forskning som er gjort på et område. Det vil også gi en god oversikt over ulike artikler som er publisert, bidra til en relevant diskusjon og gi en god oversikt over hvor lang man har komt i forskningen på det aktuelle området og hva som eventuelt bør undersøkes nærmere (Saltikov & Mcsherry, 2012).

En annen utfordringen ved en litteraturstudie kan være å finne de mest relevante studiene, dette på grunn av det store antallet publikasjoner innenfor vårt fagfelt. Vi er også avhengig av å hente inn og bruke forskning fra andre land for å kunne følge utviklingen rundt ny

forskning og kunnskap, da må man ha god tilgang på publikasjoner verden over (Saltikov & Mcsherry, 2012).

2.2 Litteratursøk

Problemstillingen er utgangspunkt for søkene som er gjort i denne studien. PICO – skjema ble i tidlig fase utarbeidet for å tydeliggjøre og presisere hvilke søk som kunne være relevante (vedlegg 1). Pico- skjemaet ble også brukt til å strukturere litteratursøket (Helsebiblioteket, 2016).

Det er gjort søk i ulike databaser etter artikler som har tatt for seg morfin og akutt lungeødem, morfin og akutt hjertesvikt, opiater og akutt lungeødem, opiater og akutt hjertesvikt, utfall og behandling er også brukt som suppleringsord. Det er søkt med engelske ord. Det er brukt to ulike boolske operatører, AND og OR. Søkedatabasene som er brukt er Pubmed, Google Scholar, og Medline (vedlegg 2).

2.3 Utvelgelse og presentasjon av vitenskapelige artikler

Inklusjonskriterier:

- Pasienter med akutt lungeødem
- Bruk av morfin som behandling
- Kunne også inneholde akutt dekompensert hjertesvikt eller akutt hjertesvikt

Eksklusjonskriterier:

- Artikler som ikke er engelskspråklige
- Artikler som ikke er tilgjengelig i fulltekst
- Artikler publisert før 1980

Åtte artikler ble til slutt valgt ut for å belyse temaet. Alle artiklene som er tatt med er publisert på engelsk. Av de åtte artiklene er det fem primærstudier og tre oversiktsartikler. Oversiktsartiklene ble inkludert som et viktig supplement til diskusjonen.

Studier fra ulike land er også tatt med, dette fordi det på tross av geografisk avstander og kulturelle ulikheter likevel kan være relevant for den medisinske behandlingen til pasienter med likt sykdomsbilde. Vi er avhengig av forskning fra ulike land for å følge med i den medisinske utviklingen.

Noen av artiklene presiserer at det er søkt om og gitt godkjenning av etiske komitéer. Dette er en styrke ved disse artiklene.

Alle de åtte artiklene vil bli presentert under resultatdelen.

2.4 Analyse

Analysen er utført ved nøye gjennomlesning av artiklenes resultatdel. Deretter er det gjort en enkel kategorisering og tematisering, for lettere å kunne identifisere og diskutere funnene i oppgaven. De ulike temaene vil bli presentert i resultatdelen. Under vises et eksempel fra analysearbeidet.

Forfatter	Resultat	Koder		Kategorier	Tema
Miro et. al	Survival analysis of the PS matched patients showed a significant increase in 30-day mortality in the M group and mortality was increased at 3, 7 and 14 days...	Analyses of outcome in group with and without morphine		<p>Gruppen som ble behandlet med Morfin hadde økt tilfelle av mortalitet I løpet av de 30 første dagene.</p> <p>Økt mortalitet i M-gruppen også etter 3, 7 og 14 dager</p>	Økt mortalitet

3.Resultat

3.1 Presentasjon av vitenskapelig artikler

Artikkel 1

Forfatter, årstall og land	W.F Peacock, J.E Hollander, D.B Diercks, M. Lopatin, G. Fonarow, C.L Emerman, 2008, USA
Tittel og tidsskrift	Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis , Emergency Medicine Journal
Hensikt med studien	Hensikten med studiet var å sammenligne ulike utfall (økt behov for mekanisk ventilasjonsstøtte, forlenget innleggelse, flere intensivdøgn, og økt dødelighet) hos pasienter med akutt dekompenstert hjertesvikt.
Metode	Retrospektiv analyse hvor det ble sett på pasienter med akutt dekompenstert hjertesvikt som mottok behandling i sykehus. Dataene er hentet fra registeret ADHERE som er ett nasjonalt register i USA. Det ble inkludert data fra 147 362 pasienter med denne diagnosen, pasientene var innlagt ved 250 ulike sykehus i USA.
Hovedfunn	Av 147 362 pasienter med akutt dekompenstert hjertesvikt mottok 14,1 % behandling med morfin, og 85,9% ikke. Demografisk bakgrunn, alder og medisinsk historie ble sammenlignet og vurdert. Det var ingen kliniske relevante ulikheter mellom gruppene med tanke på alder, genetikk, medisinske tilstander som blodtrykk, EF eller lignende. Studien konkluderer med at morfin som behandling ved akutt dekompenstert hjertesvikt er assosiert med økt behov for mekanisk ventilasjonsstøtte, forlenget innleggelse, økt behov for intensivbehandling og økt mortalitet.

Artikkel 2

Forfatter, årstall og land	A.Gray, S. Goodacre, M. Seah, and S. Tilly, 2010, UK
Tittel og tidsskrift	Diuretic, opiate and nitrate use in severe acidotic acute cardiogenic pulmonary oedema: analysis from the 3CPO trial , Quarterly Journal of Medicine
Hensikt med studien	Hensikten med studien var å undersøke effekten av behandlingen som blir gitt til pasienter med lungeødem. Det blir sett på tre ulike medikamenttyper: Diuretika, opiater og nitrater. Utfallet som blir vurdert er mortalitet i løpet av 7 dager, acidose og respiratorisk distres-syndrom.
Metode	Dataanalyse fra ett multisenter randomisert tverrsnittstudie i England. Det ble inkludert data fra pasienter med acidotisk lungeødem i 26 ulike akuttmottak i løpet av tidsperioden 2003 til 2007.
Hovedfunn	Resultatet etter justering for konfonders viser ingen sikker sammenheng mellom medikamenter og mortalitet etter 7 dager eller respiratorisk ubehag, de sees bare en sammenheng mellom opiatbruk og endring i pH.

Artikkel 3

Forfatter, årstall og land	J.R Hoffman, S. Reynolds, 2011, USA
Tittel og tidsskrift	Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema , Official publication American Collage of Chest Physicians
Hensikt med studien	Hensikten med studien var å sammenligne utfallet til pasienter med akutt lungeødem som fikk behandling med ulike preparater. Studien ble utført i USA og pasientene mottok behandlingen ved en prehospital-sengepost med 700 akuttsenger.
Metode	Sammenlignende studie. Utvalget på 57 pasienter ble delt inn i fire grupper etter fire ulike medikamentprotokoller til pasienter med akutt lungeødem. Gruppe A fikk nitroglyserin og furosemid, Gruppe B fikk morfin og furosemid, Gruppe C fikk alle medikamentene og Gruppe D fikk morfin og nitroglyserin.
Hovedfunn	De ulike gruppene blir sammenlignet og det er signifikante funn som viser at gruppen som får nitroglyserin og diural (gruppe A) har bedre utfall enn gruppen som får morfin og diural (gruppe B). Blant annet hadde pasienter i gruppe B økt tilfeller av behov for intubasjon. Man ser både redusert bedring og økt tendens til komplikasjoner i gruppe B sammenlignet med gruppe A. Studien konkluderer med at nitroglyserin er medikamentet med best utfall for denne pasientgruppen, morfin og furosemid ser derimot ut til å ha liten behandlingseffekt og kan i verste fall være skadelig for pasienten.

Artikkel 4

Forfatter, årstall og land	O Miró, V. Gil, F.J Martín-Sánchez, P. Herrero-Puente, J. Jacob, A. Mebazaa, V.P Harjola, J. Ríos, MSc; Judd E. Hollander, W. Frank Peacock, P. Llorens, 2017, Spania
Tittel og tidsskrift	Morphine Use in the ED and Outcomes of Patients with Acute Heart Failure A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry , Official publication of the American Collage of Chest Physicians
Hensikt med studien	Hensikten med studie var og se på sammenhengen mellom pasienter som mottok morfin ved akutt hjertesvikt i akuttmottak og dødsfall etter 30 dager.
Metode	Et multisenter observasjon cohortstudie hvor data fra ett utvalg av pasienter ble hentet ut fra det Spanske EAHFE – registeret og analysert. Det blir sett på pasienter med akutt hjertesvikt i 34 ulike akuttmottak i Spania mellom 2011 og 2014. Utvalget på 6516 pasienter ble delt inn i to grupper hvor en gruppe fikk morfin iv. og en gruppe ikke fikk morfin iv.
Hovedfunn	I alt døde 635 pasienter i løpet av de 30 første dagene. Analyser viser en signifikant økt dødelighet i gruppen som fikk morfin som en del av behandlingen. Blant annet døde 6 pasienter allerede i akuttmottak,

	alle 6 pasientene var i gruppen som fikk morfin. Studien konkluderer med at bruken av morfin iv. til denne pasientgruppen kan være assosiert med økt dødelighet de første 30 dagene.
--	--

Artikkel 5

Forfatter, årstall og land	A. Sacchetti, E.Ramoska, M. E. Moakes, P. McDermott, V. Moyer, 1999, USA
Tittel og tidsskrift	Effekt of ED Management on ICU Use in Acute Pulmonary Edema, American Journal of emergency medicine.
Hensikt med studien	Hensikten med studiet var å se på effekten av behandlingen til pasienter med akutt lungeødem i akuttmottak, og sammenhengen mellom ulike behandlingsformer og behov for innleggelse i intensivavdeling.
Metode	Korrelasjonsanalyse. 181 pasienter med diagnosen kongestiv hjertesvikt eller lungeødem ble identifisert og tatt med i studien. Den medisinske behandlingen gitt til pasientene ble analysert, og inkluderte nitroglyserin, morfin, diuretika og sublingual capropril.
Hovedfunn	Det sees en sammenheng mellom behandling gitt i akuttmottak og behov for intensiv oppfølging. Behandling med capropril sublingual og noninvasiv ventilasjon hadde best utfall for pasientene med tanke på innleggelse og antall liggedøgn i intensivavdeling. Behandling med morfin hadde dårligst utfall med tanke på liggedøgn i intensivavdeling.

Artikkel 6

Forfatter, årstall og land	C. Ellingsrud og S. Agewall, 2016, Norge.
Tittel og tidsskrift	Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema – why? International journal of cardiology
Hensikt med studien	Hensikten var å samle og vurdere litteratur som både støtter og som er kritisk til bruken av morfin ved lungeødem. Det blir også sett på artikkelgrunnlaget for Norske og internasjonale retningslinjer.
Metode	Litteraturstudie med litteratursøk fra Medline og Embase
Hovedfunn	Retrospektive studier viser dels negative, dels nøytral effekt av morfin ved akutt dekompenisert hjertesvikt. Det foreligger ingen pålitelige kliniske studier som at morfin gir bedre prognoser.

Artikkel 7

Forfatter, årstall og land	V.Gill, A. Dominguez- Rodriguez, J. Masip, W.Frank Peacock, O. Miro, 2019, USA
Tittel og tidsskrift	Morphine Use in the Treatment of Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Its Effects on Patient Outcome: A Systematic Review, Emergency Medicine
Hensikt med studien	Analysere og vurdere om morfin som behandling ved akutt kardiell utløst lungeødem kan ha innvirkning på utfall som blant annet dødelig hos pasientene.
Metode	Systematisk litteraturstudie hvor 7 ulike studier ble valgt ut og analysert.
Hovedfunn	De fleste studiene finner negative resultater ved bruken av morfin med tanke på forverret tilstand og dødsfall.

Artikkel 8

Forfatter, årstall og land	M.A Sosnowski, 2008, Australia
Tittel og tidsskrift	Review article: Lack of effect of opiates in the treatment of acute cardiogenic pulmonary oedema, Emergency Medicine Australasia
Hensikt med studien	Hensikten er å se nærmere på artikler som antyder at morfin kan gi ett dårligere utfall på pasienter med akutt lungeødem. Hensikten er også å få samlet og formidlet kunnskap om en behandlingsform som er omdiskutert.
Metode	Litteraturstudie hvor det er gjort søk i mange ulike databaser (se metodekapittelet i artikkelen).
Hovedfunn	7 artikler ble valgt ut etter kriteriene. De fant ingen funn som tilsa at morfin er en god behandling ved akutt lungeødem. Det kommer frem at behandlingsformen ser ut til å være bygget på tradisjon i større grad enn vitenskapelig forskning. Det finnes forskning som i større grad støtter andre typer medikamenter.

3.2 Aktuelle tema

De fire temaene som ble funnet under analysearbeidet, og hvilke av artiklene som tar opp det aktuelle temaet er presentert under. Temaene skal bidra til å belyse og diskutere de ulike artiklene og deres innhold i diskusjonsdelen.

1. Morfin som tradisjonell behandling til pasienter med akutt lungeødem

Alle primærstudiene har sett på morfin som aktuell behandlingsform ved akutt lungeødem (Peacock et. al., 2008, Gray et. al., 2010, Hoffman and Reynolds, 2011, Miró et. al., 2017, Sacchetti et. al. 1999). Ifølge Peacock et al. (2008) er morfin historisk sett vurdert som det viktigste medikamentet for behandling av akutt lungeødem. Artiklene diskuterer bruk av morfin individuelt, men også morfin sammenlignet med andre medikamenter som er nærliggende å bruke.

2. Bivirkninger og redusert behandlingseffekt ved bruk av Morfin

Tre av artiklene (Peacock et. al., 2008a, Grey et. al, 2010 og Sacchetti et al, 1999) tar for seg ulike fysiologiske behandlingseffekter og eventuelle bivirkninger ved bruk av morfin til pasienter med lungeødem. Grey et. al. (2010) ser på sammenhengen mellom medikamenter som blant annet morfin og utfall i pH og metabolsk status. I samme artikkel blir det sett på pasientenes opplevelse av bedring i respirasjon. Peacock et al. (2008) ser på endringen av røntgenbilder over lungene, de ser også på økningen i troponiner og respirasjon i hvile. Sacchetti et. al (1999) analyserer i sin studie blant annet bruken av morfin og innleggelse i intensivavdeling.

3. Økt mortalitet

Tre av primærstudiene (Peacock et. al., 2008a, Gray et. al, 2010 og Miró et. al., 2017) har sett på sammenhengen mellom morfin iv. og dødsfall. Peacock et al (2008a) viser til funn som tilsier at det er økt risiko for dødsfall ved bruk av morfin til pasienter med dekompensert hjertesvikt. Det samme sier Miró (2017) i sin studie, funnene viser at gruppen som ble behandlet med morfin hadde betydelig økt tilfelle av dødsfall i løpet av de 30 første dagene. Gray et. al. (2010) fant derimot at ved justerer for underliggende årsaker var det ikke økt mortalitet i grupper som mottar morfin.

4. Alternative behandlingsformer

Flere av studiene har sammenlignet morfin med andre typer medikamenter (Hoffman & Reynolds, 1987, Gray et al, 2010, Sacchetti et al 1999). Hoffman og Reynolds (2011) ser på ulike terapeutiske regimer som er vanlig å bruke til pasienter med akutt lungeødem. Grey et. al. (2010) bruker også andre medikamenter for å sammenligne utfallet, her blir det sett på både nitroglyserin, diuretika og morfin. Alle medikamentene er aktuelle i behandlingen av akutt lungeødem og blir ofte brukt i ulike terapeutiske regimer. I Sacchetti et. al. (1999) sin studie blir morfin sammenlignet med medikamenter som captopril, nitroglyserin og diuretika. De ble sammenlignet ved å se på hvilken type behandling som gav økt behov for intensiv oppfølging.

4. Diskusjon

4.1 Bruk av Morfin til pasienter med lungeødem - bakgrunn og begrunnelse

Ifølge (Gray, Goodacre, Seah, & Tilley, 2010) er akutt lungeødem en svært vanlig akuttmedisinsk diagnose. Mortaliteten regnes å være ca. 10 til 20 %. Det er derfor viktig å komme tidlig i gang med den akutte behandlingen. Gray et. al.(2010) sier videre at den etablerte terapeutiske tilnærmingen inkluderer både opiater, diuretika og nitrater. Morfin har tradisjonelt sett vært det opiatet som har blitt brukt som behandling mot akutt lungeødem ved akutt hjertesvikt. Peacock et al. (2008) hevder at morfin har blitt sett på som den viktigste faktoren i behandling av akutt lungeødem i historisk perspektiv. Men det er ikke bare i historisk perspektiv morfin har blitt gitt til denne pasientgruppen, det er fortsatt en anerkjent og akseptert del av behandlingen. Ifølge Peacock et. al. (2008) blir morfin anbefalt som en behandling som skal inntre tidlig i forløpet ved akutt dekompenstert hjertesvikt, spesielt dersom det er tilleggssymptomer som urolighet eller tungpust. Miro et al. (2017) presiserer at den fysiologiske grunnen for å gi morfin som behandling i disse tilfellene er den hemodynamiske effekten med redusert preload og afterload, samt at morfin skal bidra til å redusere pasientenes sekundære symptomer som angst, brystmerter, tungpust og urolighet. Det har de siste årene likevel oppstått en diskusjon rundt effekten og eventuelle uheldige bivirkninger ved bruk av morfin.

4.1 Bivirkninger og redusert behandlingseffekt ved bruk av Morfin

Som allerede nevnt kan morfin gi noen positive hemodynamiske effekter, blant annet bidrar morfin til reduksjon av både fyllingstrykket og arterietrykket (Ellingsrud og Agewall, 2014). Men man må samtidig også vurdere dette opp mot de negative hemodynamiske effektene som kan oppstå. Miró et. al (2017) forklarer at morfin kan gi negative hemodynamiske utfall, spesielt hos pasienter med kjente kardielle utfordringer som f.eks. redusert blodvolum. Ifølge Peacock et. al (2008) er den hemodynamiske effekten av morfin til denne pasientgruppen i liten grad dokumentert med evidensbasert forskning. De studiene som er gjort er små studier med få pasienter. En annen tenkt viktig hemodynamiske faktor i behandlingen av akutt lungeødem er den vasodilaterende effekten. Men utfordringen er den samme, Ellingsrud og Agewall (2016) skriver også at den vasodilaterende effekten av morfin i akutt lungeødem er begrunnet i studier som både er gamle og i som finnes i svært begrensende omfang. I de fleste studiene blir morfin gitt sammen med andre medikamenter, noe som gjør det vanskelig å vurdere morfins vasodilaterende effekt alene. Flere av forsøkene er utført på dyr, og det er vanskelig å konkludere med at den vasodilaterende effekten er lik hos mennesker. Ellingsrud og Agewall (2016) konkludere med at selv om det er beskrevet en vasodilaterende effekt av blodårer ved bruk av morfin, det det sannsynligvis heller dens angstdempende effekt som gir den beste virkningen, selv om dette ikke er forskningsmessig fullstendig klarlagt.

Gray et. al. (2010) ser også i sin studie på en fysiologisk faktor ved bruk av morfin, nemlig acidose. Acidose ble målt ved å se på endringer i pH i løpet av den første timen fra behandlingen ble igangsatt. Ved bruk av opiat viser studie en klar tendens til at denne pasientgruppen hadde en redusert bedring i pH sammenlignet med pasienter som fikk andre medikamenter eller andre medikamentsammensetninger. Det skal også sies at av de tre ulike utfallene som bli vurdert i denne studien (mortalitet etter 7 – dager, VAS etter 1 time og pH etter 1 time) er det bare redusert bedring i pH ved opiatbruk hvor det kan sees en klare sammenheng.

Peacock et. al. (2008) finner i sin studie også en sammenheng mellom morfin og økt bruk av mekanisk ventilasjonsstøtte. Og det sees også sannsynlig for at bruk av morfin gir flere tilfeller av intubasjon, selv om studien ikke kan fastslå dette.

Ellingsrud og Agewall (2016) belyser noen andre bivirkninger ved bruken av morfin. Økt kvalme og obstipasjon er mindre relevante bivirkninger, men det påpekes at kvalme kan gi uheldig konsekvenser direkte inni den akutte situasjonen. Dette på grunn av det kvalme frigir ketokolaminfrigjøring som gjør arteriestrykket og dermed pulsen øker. Kvalme og oppkast kan også være en uheldig bivirkning dersom pasienten vil ha behov for CPAP – behandling.

Som beskrevet i oversiktsartikkelen til Gil, Dominguez-Rodriguez, Masip, Peacock, and Miro (2019), viser flere av studiene sammenlagt at det finnes potensielle forverrende faktorer med bruk av Morfin til pasienter med akutt lungeødem i den initiale behandlingen. Det blir likevel presisert at dette ikke bør gi grunnlag for å kutte ut de etablerte behandlingsregimene, men være forsiktig med bruken av morfin til denne pasientgruppen inntil flere studier er gjennomført og publisert.

4.3 Økt mortalitet

Ett fryktet utfall ved bruk av morfin til pasienter med akutt lungeødem er mortalitet. Flere av studiene ser på sammenhengen mellom behandling med morfin og akkurat dette utfallet. Miró et. al. (2017) har mortalitet i løpet av de 30 første dagene som sitt primære utfall. Av 90 dødsfall i pasientutvalget, var 55 i gruppen som fikk morfin intravenøst og 35 i gruppen som ikke fikk morfin intravenøst. Resultatene viser en signifikant økning i 30 dagers mortalitet i gruppen som blir behandlet med morfin. Det samme ser vi i studiet til Peacock et al. (2008) hvor det kommer fram at det er økt tilfelle av mortalitet hos pasienter med akutt lungeødem som blir behandlet med morfin, selv etter justering for flere risikofaktorer. Flere av artiklene presiserer likevel at morfin ofte blir gitt til de dårligste pasientene som i utgangpunktet har dårligere prognoser. I studien til Gray et. al. (2010) ser vi nettopp dette. Pasienter som fikk nitroglyserin i stedet for morfin hadde en økt overlevelse i løpet av de 7 første dagene, men etter justeringer for mulige konfundere kunne de ikke lenger se noe forskjell i mortalitet mellom gruppene som fikk nitroglyserin og gruppene som fikk morfin. Ifølge Ellingsrud og Agewall (2016) kan man ikke, med bakgrunn av de studiene som er gjort, utelukke at morfin kan gi økt dødelighet dersom man bruker de i behandling av akutt lungeødem.

4.4 Alternative behandlingsformer

Peacock et al. (2008) skriver at i løpet av de siste 30 årene har det kommet mer effektive og sikrere hemodynamiske medisiner som kan benyttes. Det samme sier Ellingsrud og Agewall (2016) som skriver at nitroglyserin har langt større effekt på både fyllingstrykk og arterietrykk ved akutt lungeødem. Utvikling av nye og mer effektive medikamenter de siste 30 årene er en av grunnen til at man nå har begynt å diskutere bruken av morfin, og man ser at man ikke lenger er avhengig av morfin som et vasodilaterende virkemiddel (Sosnowski, 2008). Hoffman and Reynolds (1987) skriver også at nitroglyserin en mer potent vasodilaterende medisin enn morfin, og kan i større grad bidra til den effekten man ønsker å oppnå i forbindelse med ett akutt lungeødem. Hoffman and Reynolds (1987) sammenligner i sin studie, pasienter med lungeødem i grupper etter hvilken behandling de mottok. Når pasienter i gruppen som bare fikk nitroglyserin ble sammenlignet med gruppen som bare fikk morfin ble det funnet signifikante forskjeller, hele 38% flere pasienter fikk forverret tilstand i gruppen som bare fikk morfin. Gruppen som bare fikk morfin, hadde også større risiko for forverring enn alle de fire gruppene til sammen. Sacchetti, Ramoska, Moakes, McDermott, and Moyer (1999) har sett på noe av det samme. De har vurdert sammenhengen mellom ulike medikamenter gitt i initial fase av akutt lungeødem på akuttmottak og behov for innleggelse i intensivavdeling. Forfatteren konkluderer i sin studie med at det finnes en sammenheng på dette området, og at det er de pasientene som får captopril eller nitroglyserin har redusert behov for intensivbehandling i forhold til pasienter som får morfin. Dette kan muligens tyde på at man i økt grad bør prøve ut andre medikamenter som behandling i tidlig fase av akutt lungeødem, og holde tilbake på opiatbruk.

5.Konklusjon

Med bakgrunn i de utvalgte artiklene er det utfordrende å konkludere rundt morfinens evne som behandling til pasienter ved akutt lungeødem, og om morfin til pasienter med denne diagnosen derfor bør begrenses. Basert på resultatene i oversiktsartiklene, ser vi at studiene som er gjort omkring effekten av morfin ved akutt lungeødem er små eller av eldre dato. Flere funn indikerer likevel at det er en sterk sammenheng ved bruk av morfin til denne pasientgruppen, og forverret tilstand hos pasientene. Det er heller ikke mulig å utelukke økt mortalitet ved bruk av morfin. Til tross for den lange tradisjonelle terapeutiske holdningen til morfin som behandling ved akutt lungeødem, kan det se ut til at det er en holdningsendring på dette feltet. Forskningen kan vise til alternative behandlingsregimer som kan være vel så nyttig å bruke. For å kunne utøve en bedre egnet, og sterkere evidensbasert behandling til denne pasientgruppen er det derfor behov for flere randomiserte kliniske undersøkelser av den tradisjonelle behandlingen.

6.Litterturliste

- Ellingsrud, C., & Agewall, S. (2016). Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema-- Why? *Int J Cardiol*, 202, 870-873. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.014
- Fjordside, S. (2019)., Systematisk litteraturstudiet - viden om betydningen af mundpleje. I J. Frederiksen og N. Sandholm Larsen(Red.), *Undersøkelsermetoder i sundhedsfagligt arbejde* (1. utg, s 141 - 158)Fredrikholm: Forfatterne og Samfundslitteratur.
- Gil, V., Dominguez-Rodriguez, A., Masip, J., Peacock, W. F., & Miro, O. (2019). Morphine Use in the Treatment of Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Its Effects on Patient Outcome: A Systematic Review. *Curr Heart Fail Rep*, 16(4), 81-88.
- Gray, A., Goodacre, S., Seah, M., & Tilley, S. (2010). Diuretic, opiate and nitrate use in severe acidotic acute cardiogenic pulmonary oedema: analysis from the 3CPO trial. *Qjm*, 103(8), 573-581. doi:10.1093/qjmed/hcq077
- Hoffman, J. R., & Reynolds, S. (1987). Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. *Chest*, 92(4), 586-593. doi:10.1378/chest.92.4.586
- Miro, O., Gil, V., Martin-Sanchez, F. J., Herrero-Puente, P., Jacob, J., Mebazaa, A., . . . Llorens, P. (2017). Morphine Use in the ED and Outcomes of Patients With Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry. *Chest*, 152(4), 821-832. doi:10.1016/j.chest.2017.03.037
- Peacock, W. F., Hollander, J. E., Diercks, D. B., Lopatin, M., Fonarow, G., & Emerman, C. L. (2008). Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*, 25(4), 205-209. doi:10.1136/emj.2007.050419
- Sacchetti, A., Ramoska, E., Moakes, M. E., McDermott, P., & Moyer, V. (1999). Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. *The American Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 571-574. doi:[https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(99\)90198-5](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(99)90198-5)
- Saltikov, J. B.-., & Mcsherry, R. (2012). *How to do a systematic litterature review, a step - by - step guide*. London, England: Open University Press.
- Sosnowski, M. A. (2008). Review article: Lack of effect of opiates in the treatment of acute cardiogenic pulmonary oedema. In (Vol. 20, pp. 384-390). Melbourne, Australia.
- Helsebiblioteket.(2020, 3. februar). Kunnskapsbasert praksis. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>

Vedlegg 1

Pico - skjema

P (Pasient/populasjon)	I Intervensjon	C Control	O Outcome
Pasienter med akutt lungeødem	Redusert bruk av morfin (må presiseres i teksten for å kunne bruke den)		Reduserte bivirkninger Redusert mortalitet

Vedlegg 2

Søkehistorikk skjema

Database/ Søkemotor/ nettsted	Søke nr	Søkeord/ Emneord/ søkekombinasjoner	Antall treff	Kommentarer til søket/treffliste (fyll ut etter behov, kommenter gjerne kombinasjonene)
Pubmed 15/1-20	1.	(morphin) AND pulmonary oedema	223	For stort søk
	2.	(morphin) AND pulmonary oedema AND outcome	24	Artikkel nr 1 og 3
	3.	((morphine) AND pulmonary oedema)) AND acute heart failure	45	Artikkel 2 og 12. Artikkel 2 ble senere forkastet da studiet ikke var fullført.
	4.	(opiate) AND pulmonary oedema	31	Artikkel 12
Pubmed 3/3- 20	1.	morphine AND pulmonary oedema AND treatment	253	Artikkel nr 8
	2.	morphine AND acute heartfailure	101	Relevant søk, men tilfører ikke noe nytt.
	3.	sacchetti morphine		En artikkel er hentet fra litteraturliste til Ellingsrud og Agewell. Søket fant artikkel som nr 6 og ble tatt med.
Google Scholar 3/2 - 20	1.	Morphine AND pulmonary oedema	14800	For stort søk
	2.	allintitle: morphine pulmonary oedema	11	For snevert søk. Få relevante artikler.
	3	Morphine, pulmonary oedema, outcome, acute decompensated heart failure, før 1980	4060	Sortert etter relevans og har derfor valgt å bruke artikler fra dette søket. Artikkel 1 og 5
Medline 3/2- 20	1.	Morphine AND pulmonary oedema (keyword)	124	Urelevant søk, ingen artikler tatt med.
	2.	Morphine AND pulmonary oedema (title)	8	Relevant søk, men tilfører ingenting nytt.