



# Morfinbehandling ved akutt lungeødem

Morphine treatment for acute pulmonary edema

Kandidatnummer: 313

VID vitenskapelige høyskole

Haraldsplass

Fordypningsoppgave

Videreutdanning i akuttmedisinsk sykepleie

Kull: 2019

Antall ord: 4369

30.04.21

## Abstrakt

**Introduksjon:** Morfin har vært en viktig del av behandlingen av akutt lungeødem i flere tiår, på grunn av sin angstdempende og vasodilaterende effekt. Imidlertid har det oppstått en begynnende skepsis til om morfin har den ønskede virkningen på denne pasientgruppen.

**Problemstilling:** *Er det vitenskapelige grunnlaget for å bruke morfin som del av behandlingen av pasienter med akutt lungeødem tilstrekkelig?*

**Metode:** For å finne relevante vitenskapelige artikler ble det gjort systematiske søk i flere databaser; MEDLINE, PubMed® og Google Scholar. SveMed+ og nettsiden <http://mesh.uia.no> ble brukt til å finne passende mesh-ord. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble valgt ut, og på bakgrunn av disse kriteriene ble åtte primærartikler valgt ut. Sjekklistene fra Helsebiblioteket (2016) ble brukt til å kvalitetsvurdere de utvalgte artiklene. Koding og kategorisering ble utført for å finne likheter og ulikheter i artiklenes resultatdel, noe som skapte grunnlaget for fire ulike temaer.

**Resultat:** Analysen resulterte i fire temaer:

- Doseavhengige utfall
- Bivirkninger og behov for ytterligere behandling
- Sammenligning med andre medikamenter
- Økt sannsynlighet for tidlig død

**Konklusjon:** Den fremlagte forskningen viser at morfin kan assosieres med en forverring av pasientenes tilstand, og i noen tilfeller også død. Men funnenes generaliserbarhet blir begrenset av sine hovedsakelig retrospektive tilnærminger. På den andre siden er det heller ikke publisert ny relevant forskning som forsvarer rutinebruken av medikamentet. Dette kan tyde på at det vitenskapelige grunnlaget er mangelfullt, og det er derfor behov for flere randomiserte-kontrollerte studier på området.

**Nøkkelord:** Akutt lungeødem, akutt hjertesvikt, morfin.

## Abstract

**Introduction:** Morphine has been an essential part of therapy for acute pulmonary edema for decades, because of its anxiolytic and vasodilating effects. However, there is now an initial skepticism as to whether morphine has the desired effect on this patient group.

**Study aim:** Is the scientific basis for using morphine as part of the treatment of patients with acute pulmonary edema sufficient?

**Method:** To find relevant scientific articles there was preformed systematic searches in several databases; MEDLINE, PubMed® and Google Scholar. SveMed+ and the website <http://mesh.uia.no> was used to find the right mesh-terms. Inclusion and exclusion criteria were set up, and on the basis of these criteria eight primary articles were chosen. Checklists from Helsebiblioteket (2016) was used to quality assess the articles. Coding and categorization were preformed to find similarities and differences in the results of the articles. Based on this, four different themes were formed.

**Result:** The analysis resulted in four themes:

- Dose-dependent outcomes
- Side effects and need for further treatment
- Comparison with other drugs
- Increased probability of premature death

**Conclusion:** The research presented shows that morphine can be associated with worsening in patients' condition, and in some cases even death. However, the generalizability of the findings is limited by its mainly retrospective approaches. On the other hand, no new relevant research has been published that defends the routine use of the drug. This may indicate that the scientific basis is deficient, and there is therefore a need for more randomized controlled trials.

**Keywords:** Acute pulmonary edema, acute heart failure, morphine.

# Innholdsfortegnelse

<b>1 INNLEDNING</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 PROBLEMSTILLING</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 HENSIKT</b> .....	<b>3</b>
<b>2 METODE</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 LITTERATURSØK</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 UTVELGELSE AV ARTIKLER</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 ANALYSE</b> .....	<b>7</b>
<b>3 RESULTAT</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 PRESENTASJON AV DE UTVALGTE ARTIKLENE</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1.1 Tabellpresentasjon av valgte artikler</b> .....	<b>8</b>
<b>3.2 TEMA 1: DOSEAVHENGIGE UTFALL</b> .....	<b>10</b>
<b>3.3 TEMA 2: BIVIRKNINGER OG BEHOV FOR YTTERLIGERE BEHANDLING</b> .....	<b>11</b>
<b>3.4 TEMA 3: SAMMENLIGNING MED ANDRE MEDIKAMENTER</b> .....	<b>12</b>
<b>3.5 TEMA 4: ØKT SANNSYNLIGHET FOR TIDLIG DØD</b> .....	<b>12</b>
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>14</b>
<b>4.1 DOSEAVHENGIGE UTFALL</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2 BIVIRKNINGER OG BEHOV FOR YTTERLIGERE BEHANDLING</b> .....	<b>15</b>
<b>4.3. SAMMENLIGNING MED ANDRE MEDIKAMENTER</b> .....	<b>15</b>
<b>4.4. ØKT SANNSYNLIGHET FOR TIDLIG DØD</b> .....	<b>16</b>
<b>5 KONKLUSJON</b> .....	<b>18</b>
<b>6 REFERANSER</b> .....	<b>19</b>
<b>VEDLEGG</b> .....	<b>I</b>
<b>VEDLEGG 1, PICO-SKJEMA</b> .....	<b>I</b>
<b>VEDLEGG 2, KJERNESPRØSMÅL</b> .....	<b>II</b>
<b>VEDLEGG 3, SØKEHISTORIKKSKJEMA</b> .....	<b>III</b>
<b>VEDLEGG 4, KVALITETSVURDERING AV VALGTE ARTIKLER</b> .....	<b>V</b>

# 1 Innledning

Lungeødem er en livstruende tilstand hvor væske fra lungekapillærene siver ut i lungevevet i så uttalt grad at pasienten får akutt dyspné med tilhørende oksygenivå på under 90%.

Denne tilstanden er meget alvorlig og umiddelbar behandling er nødvendig. Tilstanden har dårlig prognose og er resurskrevende da pasientene vanligvis har mange liggedøgn og reinnleggelser på sykehus (Skjønsberg, 2018; Hodt et al., 2006, s. 749). På bakgrunn av dette, er det naturlig å stille spørsmål ved om behandlingen av denne tilstanden er adekvat.

Som helsepersonell kan man stå ovenfor pasienter med akutt lungeødem både i og utenfor sykehus. I en skotsk studie fra 2001 (Stewart et al. s. 210) fremgår det at ca.15 pasienter blir innlagt på lokalsykehus hver uke på grunn av akutt hjertesvikt. Det er avgjørende at vi som helsepersonell har god kunnskap om tilstanden og hvilken behandling som skal settes i gang. Lungeødem kan oppstå av flere årsaker, som ved innånding av giftige gasser eller alvorlig hodeskade, men som oftest skyldes det akutt nyoppstått eller forverring av hjertesvikt (Skjønsberg, 2018). Det er sistnevnte årsak denne oppgaven tar utgangspunkt i.

Siden 60-tallet har behandlingen av akutt lungeødem bestått tre typer medikamenter; furosemid, nitroglyserin og morfin i tillegg til oksygenbehandling og CPAP. Furosemid brukes for å redusere kroppens væskeinnhold, og da også redusere trykket i lungekapillærene, mens nitroglyserin gir vasodilatasjon som reduserer belastningen på hjertet (Ellingsrud & Agewall, 2014, s. 2272). Morfin er indisert til pasienter med dyspné og som er mentalt urolige. Morfin gir smertelindring, virker angstdempende og skal ha en vasodilaterende effekt (Holdt et al., 2006, s. 750). Imidlertid er forskningsgrunnlaget som beviser preparatets vasodilaterende effekt, eldre studier med små utvalg, hvor flere er utført på dyr (Ellingsrud & Agewall, 2014, s. 2273).

Til tross for at disse medikamentene har stått sentralt i behandlingen av akutt lungeødem i mange tiår, har det de siste årene oppstått en begynnende skepsis til om morfin har den ønskede virkningen på denne pasientgruppen, eller om det i stedet bidrar til forverring og

økt dødelighet. Årsaken til skepsisen er at det vitenskapelige grunnlaget som forsvarer bruken er noe svakt (Ellingsrud & Agewall, 2014, s. 2272).

Bivirkningene av morfin kan være meget uheldig hos en pasient med akutt lungeødem. Kvalme er en vanlig bivirkning som ikke bare er svært ubehagelig for pasienten, men det øker i tillegg belastningen på hjertet på grunn av økt arterietrykk, noe som er ugunstig for et allerede overbelastet hjerte. Kvalme kan unngås eller reduseres med kvalmestillende medikament, men dersom pasienten kaster opp er CPAP-behandling kontraindisert, da det er stor fare for aspirasjon. Respirasjonsdepresjon er den mest fryktede bivirkningen av morfin. Selv om nalokson er et effektivt antidot skjer det stadig dødsfall på grunn av dette (Ellingsrud & Agewall, 2014, s. 2274).

Det er også av interesse at The European Society of Cardiology ikke anbefaler rutinebruk av opiat er til pasienter med akutt hjertesvikt. I deres retningslinjer står det at opiat er skal vurderes med stor forsiktighet, og bare til pasienter med alvorlig dyspné. Det nevnes også at preparatet er svært omdiskutert i forbindelse med denne pasientgruppen med tanke på den potensielt økte risikoen for død (The European Society of Cardiology s. 2181).

Med dette som utgangspunkt kan det fremstå underlig at morfin har en så sentral del i behandlingen av denne pasientgruppen i dag. I denne oppgaven vil det undersøkes om det finnes studier som fastslår at bruk av morfin som del av behandlingen av pasienter med akutt lungeødem gir ønsket effekt. Og hvis ikke, kan det bidra til økt mortalitet? Det vil kun bli fokusert på den medikamentelle behandlingen av tilstanden, med hovedfokus på morfin.

## 1.1 Problemstilling

*Er det vitenskapelige grunnlaget for å bruke morfin som del av behandlingen av pasienter med akutt lungeødem tilstrekkelig?*

## 1.2 Hensikt

Helsepersonell må kunne stole på at den anbefalte behandlingen av pasientene våre er vitenskapsbasert og ikke medfører en alvorlig forverring eller i verstefall økt dødelighet. Det skal derfor sees på om dette er tilfelle når man gir morfin som del av behandlingen av akutt lungeødem. Hensikten med denne oppgaven er å finne ut om bruken av morfin i behandlingen av akutt lungeødem virker mot sitt formål.

## 2 Metode

En litteraturstudie er sammendrag og evalueringer av forskning om et bestemt tema med utgangspunkt i en problemstilling. I en litteraturstudie vurderes styrker og svakheter, kvaliteten på forskningen på området, samt forskningsfunnenes validitet. Det settes opp strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier for å sørge for at forskningen som blir valgt ut er mest mulig relevant for valgte problemstilling. Formålet er å svare på problemstillingen ved å legge frem funnene i aktuell og gyldig forskning (Lobiondo-Wood & Harber, 2018 s. 199-202).

Ulemper med oversiktsartikler er at de kan være unyanserte og gi et galt inntrykk av publisert forskning. Dette kan være tilfelle dersom forfatterne bevisst kun legger frem forskning som underbygger resultatet forfatterne selv ønsker å fremme, eller dersom det ikke blir utført grundige nok søk etter litteratur. Fordeler med gode systematiske litteraturstudier er at leseren får et helhetlig bilde av tilgjengelig forskning om et bestemt tema, samt kvalitetsvurdering av forskningen som er tatt med (Nortvedt et al. 2012, s. 135).

### 2.1 Litteratursøk

For å finne relevante artikler til temaet ble det først utarbeidet et PICO-skjema (Vedlegg 1). PICO brukes når man ønsker å finne litteratur som sier noe om effekten av et tiltak. Bokstavene i PICO står for ulike komponenter som er nødvendig for å utarbeide en presis problemstilling; **P**atient/**P**opulation/**P**roblem, **I**ntervention, **C**omparison, og **O**utcome (Fjordside, 2019, s. 147). Ordene man plasserer under hver bokstav i PICO-skjemaet er også utgangspunktet for søkeprosessen. For å finne de engelske Mesh-ord ble hovedsakelig termbasen «mesh på norsk – begreper innen medisin og helsefag» (u.å) tatt i bruk, samt databasen SveMed+. I tillegg ble det sett på nøkkelord i de forskjellige artiklene som er blitt lest. I denne studien ble mesh-ordene (**P**) «Pulmonary Edema», «Heart failure», (**I**) «Morphine», «opioid», (**O**) «Treatment outcome» og «Effects» brukt og satt sammen med de boolske operatørene «OR» og «AND». Dette for å utvide og innsnevre søkene (Vedlegg 1).



Bruk av PICO tydeliggjør hvilket kjernesporsmål man står overfor. Kjernesporsmålet viser hvilken forskningsmetode artiklene man søker etter bør ha for å kunne gi svar på problemstillingen (Helsebiblioteket, 2016 a) (Vedlegg 2). Det ble gjort søk i databasene Google scholar, PubMed og MEDLINE. Med Google scholar kan man søke etter vitenskapelig litteratur innen mange forskjellige fagfelt, mens man i Medline og PubMed finner referanser til tidsskriftsartikler innen medisin, sykepleie og andre helsefag. (Vedlegg 3). Søkene ble utført i februar 2021.

#### **Inklusjonskriterier:**

- Pasienter med akutt lungeødem eller akutt hjertesvikt som blir behandlet med morfin.
- Pasienter med akutt lungeødem eller akutt hjertesvikt som bevisst ikke behandles med morfin.
- Engelskspråklige og skandinaviskspråklige artikler.

#### **Eksklusjonskriterier:**

- Pasienter med lungeødem av andre årsaker enn hjertesvikt.
- Pasienter med stabil kronisk hjertesvikt
- Barn
- Kvalitative studier

## **2.2 Utvelgelse av artikler**

Artiklene er valgt ut fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Alle artiklene er engelskspråklige, kvantitative, primærartikler fra 1987 til 2019. Alle artiklene er fagelleverderte, med unntak av artikkelen til Dominguez-Rodriguez et al. (2017 a), hvor dette ikke kommer klart frem. Hvorfor denne artikkelen er blitt valgt ut blir omtalt i Resultatkapittelet.

Alle artiklene sier noe om hvordan behandling med og uten morfin påvirket sannsynligheten for enten død, alvorlige bivirkninger eller behov for intensiv behandling for pasienter med akutt lungeødem/hjertesvikt. For å holde seg oppdatert på ny forskning er det viktig å se på

forskning fra andre land, og da spesielt land hvor helsevesenet kan sammenlignes med Norges. Artiklene i denne studien er fra USA, Israel, Spania og Storbritannia som er land med godt etablerte helsevesener og systemer med tilnærmet lik standard som i Norge.

I denne litteraturstudien ønsket man å finne «effekt av tiltak» (vedlegg 2) for å se på effekten og eventuelt risikoen av å behandle pasienter med akutt lungeødem med morfin. Av denne grunn ble det forsøkt å finne randomiserte-kontrollerte studier for å best mulig svare på problemstillingen. Men fordi temaet i denne litteraturstudien er relativt lite forsket på har ikke dette vært mulig, da det viser seg at det ikke er publisert randomiserte-kontrollerte studier på dette området i nyere tid. Men det pågår nå en prospektiv, randomisert-kontrollert multisenter studie i Spania, The MIMO-trial, som har som mål å finne ut om det er trygt for pasienter med akutt lungeødem å bli behandlet med morfin, eller om benzodiazepiner er et bedre alternativ. Det foreligger ingen interim-analyse av denne studien enda, og det kan derfor ikke presenteres noen foreløpige funn her (Dominguez-Rodriguez et al., 2017 b).

Kvalitetsvurdering av artiklene ble gjort med bruk av sjekklister fra Helsebiblioteket (2016 b). Kvaliteten ble gradert ved å besvare spørsmålene i sjekklisten med ja (J), nei (N) eller uavklart (U). Dersom artiklene møter alle, eller nesten alle kriteriene er de av høy kvalitet. Ved åtte eller færre kriterier innfridd er artikkelen av moderat kvalitet, mens ved få eller ingen innfridde kriterier regnes det som en artikkel av lav kvalitet (Smith-Strøm, 2020, lysark 9).

Da det ikke finnes sjekklister beregnet for artiklene i denne oppgaven, har alternative sjekklister blitt brukt. For de retrospektive studiene, er sjekklister for kasus-kontrollstudie blitt brukt. Dette fordi denne sjekklisten sammenfaller best med denne typen studier da kasus-kontrollstudier er retrospektive studier som kan brukes til å «identifisere om en behandling gir skader eller bivirkninger» (Nortvedt et al., 2012, s. 195), noe som også er tilfellet i de retrospektive studiene. Studien til Hoffman og Reynolds (1987) er blitt kvalitetsvurdert ved hjelp av sjekklister for kohort-studier. Dette fordi kohortstudier i likhet med artikkelen er prospektive da de følger en kohort fremover i tid. En annen likhet er at kohortstudier observerer hvilke risikofaktorer deltakerne utsettes for og analyserer utfallene

hos de eksponerte og ikke-eksponerte deltaktene (Nortvedt et al., 2012, s. 132). Artikkelen til Grey et al. (2010) er en analyse av en RCT-studie. Men på grunn av mangel på nok informasjon om detaljer i RCT-studien, kan ikke Gray sin artikkel kvalitetsvurderes med sjekkliste for RCT-studier. Det er derfor mest nærliggende å bruke sjekkliste for kohortstudier (vedlegg 4).

Resultat og kildehenvisninger er tilsynelatende nøyaktig og korrekt presentert i de valgte studiene. Det presiseres i de fleste artiklene at studiene er godkjent av forskningsetiske komitéer, og at det ikke foreligger noen interessekonflikter. Dette styrker validiteten til disse artiklene.

### 2.3 Analyse

For å analysere de valgte artiklene ble resultatkapitlene i hver artikkel gjennomgått grundig for å finne dominerende funn i forskningen, samt likheter og ulikheter i de forskjellige artiklene. Funnene som omhandlet det samme ble først fargekodet med samme farge. Deretter ble disse tekstene kodet med korte setninger som beskrev innholdet på en presis måte. Kodene ble kategorisert etter farge og videre tematisert. Det ble også utarbeidet en tabell hvor koder, kategorier og temaer ble skrevet inn med sine fargekoder. Dette ble gjort for å skaffe en oversikt over likheter og ulikheter i studienes resultater (Thidemann, s. 92-95; Polit & Beck, 2018, gjengitt fra Fjordside, 2019, s.144-145). Analysen resulterte i fire tema som presenteres i det følgende.

## 3 Resultat

### 3.1 Presentasjon av de utvalgte artiklene

Åtte kvantitative artikler ble valgt ut til denne oppgaven. Seks av dem er retrospektive registerstudier hvorav to av disse er «propensity score matchet». Ved analyse av observasjonsdata er propensity score matching en god metode for å fange opp muligheten for å motta en type behandling, på bakgrunn av ulike karakteristikk. Det kan brukes til å matche kasus- og kontrollgruppen eller som en statistisk kontrollvariabel for å forbedre intern validitet og estimere effekten av en intervensjon (Polit & Beck, 2012 s. 219). Dette er en styrke i disse artiklene. De resterende artiklene er prospektive. Én av dem er en analyse av et randomisert-kontrollert studie, mens den andre er en ikke-randomisert studie.

Artikkelen til Dominguez-Rodriguez et al. er et sammendrag av en pilotstudie i forkant av MIMO-studien, som er nevnt ovenfor. Til tross for at presentasjonen av denne studien er noe svak, er innholdet meget interessant og kommer her til å bli brukt som et viktig supplement til de andre artiklene da det dessverre er få publiserte artikler om temaet.

#### 3.1.1 Tabellpresentasjon av valgte artikler

Forfatter/ tittel/ årstall/ tidsskrift	Studiets mål/hensikt	Design	Utvalg	Resultat
Caspi et al./ Adverse dose- dependent effects of morphine therapy in acute heart failure/ 2019/ International Journal of Cardiology	Vurdere den terapeutiske effekten av morfin.	Propensity score-matching retrospektiv studie	Pasienter med akutt hjertesvikt innlagt på sykehus i Haifa, Israel Tidsperiode: 2005-2016 Antall: Av 13788 pasienter ble 672 pasientpar propensity score matchet, hvorav 50 % fikk morfin.	Morfin til denne pasientgruppen er assosiert med en betydelig doseavhengig risiko for økt dødelighet og økt behov for ventilasjonsstøtte.

Forfatter/ tittel/ årstall/ tidsskrift	Studiets mål/hensikt	Design	Utvalg	Resultat
Dominguez- Rodriguez et al./ Influence of morphine treatment on in- hospital mortality among patients with acute heart failure/ 2017/ Med Intensiva	Se på hvilken innvirkning morfinbehandling i tidlig fase har på dødeligheten for sykehusinnlagte pasienter.	Retrospektiv case report review	Pasienter med akutt hjertesvikt innlagt på et akuttmottak i Spania. Tidsperiode: Mellom november 2013 - 2015 Antall: 991 inkludert, hvorav 161 pasienter fikk morfin.	Resultatet viste økt dødelighet blant gruppen som mottok morfinbehandling.
Gray et al./ Diuretic, opiate and nitrate use in severe acidotic acute cardiogenic pulmonary oedema: analysis from the 3CPO trial/ 2010/ Quarterly Journal of Medicine	Vurdere sammenhengen mellom (blant annet) morfinbehandling og tidlig død, acidose og dyspne.	Sekundær- analyse av en RCT-studie.	Pasienter med alvorlig acidotisk lungeødem innlagt på 26 ulike akuttmottak i Storbritannia. Tidsperiode: juli 2003 - 2007. Antall: 1052 pasienter, hvorav 541 pasienter fikk morfin.	Studien viste blant annet at opiater gir lite eller ingen bedring i acidose og kan dempe effekten av annen behandling.
Hoffman & Reynolds/ Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre- hospital pulmonary edema/ 1987/ Chest	Fastslå den beste pre-hospitale førstehjelps- behandlingen til pasienter med akutt lungeødem.	Prospektiv, ikke- randomisert studie	Pre-hospitale pasienter i Los Angeles, USA. Antall: 57 pasienter delt inn i 4 grupper. Hver gruppe fikk 2 eller 3 av følgende medikamenter; nitroglycerin, furosemide og morfin.	Nitroglycerin ser ut til å være gunstig for denne pasientgruppen, mens furosemide og morfin tilsynelatende har liten effekt og kan potensielt være skadelig for noen av pasientene.
Iakobishvili et al./ Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without coronary syndromes/ 2011/ Acute Cardiac Care	Vurdere hvilken innvirkning morfinbehandling har på dødsfall - på sykehus og etter 30 dager.	Retrospektiv studie	Pasienter med akutt hjertesvikt innlagt på 25 forskjellige sykehus i Israel. Tidsperiode: Mars og april 2003. Antall: 2336 pasienter, 218 fikk morfin.	Ved grov analyse ble morfinbehandling assosiert med økt risiko for død som innlagt. Men propensity score analysen med 218 pasientpar viste ingen forskjeller i dødelighet.

Forfatter/ tittel/ årstall/ tidsskrift	Studiets mål/hensikt	Design	Utvalg	Resultat
Miró et al./ Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure/ 2017/ Chest	Vurdere sammenhengen mellom bruk av intravenøs morfin og tidlig død.	Propensity score matching- retrospektiv studie	Pasienter med akutt hjertesvikt fra 34 f akuttmottak i Spania. Tidsperiode: 2 måneder i 2011 og 2 måneder i 2014. Antall: 6516 pasienter, 416 pasienter fikk morfin.	Bruk av morfin til denne pasientgruppen er assosiert med økt risiko for tidlig død, og spesielt økt risiko i tidlig fase (innen 3 dager).
Peacock et al./ Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis/ 2008/ Emergency Medicine Journal	Vurdere sammenhengen mellom morfinbehandling og død hos sykehusinnlagte pasienter.	Retrospektiv studie	Pasienter med akutt dekompensert hjertesvikt fra over 250 sykehus i USA. Tidsperiode: desember 2004 Antall: 147 362 pasienter, hvorav 20 782 fikk morfin.	Pasientene som fikk morfin hadde økt bruk av respirator, forlenget sykehusopphold, flere innleggelser på intensivavdeling og økt mortalitet.
Sacchetti et al./ Effect of ED Management on ICU Use in Acute Pulmonary Edema/ 1999/ American Journal of Emergency Medicine	Vurdere i hvilken grad behandlingen pasienter mottar i akuttmottak påvirker behovet for overflytting til intensivavdeling.	Retrospektiv studie	Pasienter med akutt lungeødem og akutt hjertesvikt innlagt på et akuttmottak i Camden i New Jersey, USA. Tidsperiode: Desember 1992-1996. Antall: 181 pasienter, hvorav 88 fikk morfin.	Morfinbehandling er assosiert med økt behov for innleggelse på intensivavdeling, lengre sykehusopphold og økt bruk av intubasjon.

I det følgende presenteres forskningsresultatene etter tema utarbeidet i analysefasen.

### 3.2 Tema 1: Doseavhengige utfall

I studien til Caspi et al. (2019, s. 132) ble det sett på 672 pasientpar som matchet i ulike karakteristikk som enten hadde nyoppstått akutt hjertesvikt eller forverring av kjent hjertesvikt. Halvparten fikk morfin innen et døgn etter innleggelse, mens den andre halvparten ikke fikk morfin under innleggelsen. Resultatet viste at 7,4 % av pasientene som fikk morfin mot 3,6 % (P-verdi = 0,003) som ikke fikk morfinbehandling, ble lagt på respirator. Risikoen for død på sykehus var også høyere (P-verdi = 0,024) i morfingruppen.

Men da de sammenlignet pasienter som fikk mindre enn 5 mg morfin med pasienter som fikk mer enn 5 mg morfin viste det en signifikant doseavhengig risiko for å bli lagt i respirator (P-verdi = 0,005) og for tidlig død hos pasientene (P-verdi = 0,004).

### 3.3 Tema 2: Bivirkninger og behov for ytterligere behandling

I studien til Grey et al. (2010, s. 577 og 579) ble det sett på hvordan behandling med diuretika, nitrater og opiater påvirker risikoen for tidlig død (innen 7 dager), acidose og dyspne. Den eneste tydelige sammenhengen mellom nevnte medikamenter og utfall var at pasienter som fikk morfinbehandling hadde en tregere forbedring i pH-verdi 1 time etter medikamentet var administrert (P-verdi = 0,001).

Resultatene i studien til Caspi et al. (2019, s. 132) viste blant annet at det var økt behov for NIV-behandling, vasopressor-behandling i tillegg til at det var økt forekomst av akutt nyresvikt hos pasientene som ble behandlet med morfin (P-verdi = 0,0001).

I Sacchetti et al. (1999, s. 572) sin studie var målet å finne en sammenheng mellom behandlingen pasienter med akutt lungeødem mottar i akuttmottak og sannsynligheten for innleggelse på intensivavdeling. Resultatet viste en økt forekomst i både innleggelser på intensivavdeling (P-verdi = 0,002) og økt behov for endotrakeal intubasjon (p-verdi = 0,001).

Da Miro et al (2017 s. 828) så på antall liggedøgn hos pasientene i sin studie var det ingen forskjell mellom gruppen som fikk intravenøs morfinbehandling og gruppen som ikke fikk denne behandlingen. Dette motstrider med funnene til Peacock et al. (2008, s. 207) sin studie som viste en signifikant økning i antall liggedøgn på sykehus, antall pasienter som ble overflyttet til intensivavdeling og antall liggedøgn på intensivavdeling (P-verdi = 0,001).

### 3.4 Tema 3: Sammenligning med andre medikamenter

Hoffman og Reynolds (1987, s. 590) gjorde i sin studie en sammenligning av utfall hos pasientgrupper som ble behandlet med ulike kombinasjoner med to eller tre av medikamentene furosemid, nitroglycerin, og morfin prehospitalt. Resultatet viste at pasientene som fikk nitroglycerin og furosemid (gruppe A) hadde signifikant forekomst av positiv effekt av behandling (12 av 15 pasienter) både subjektivt og objektivt sett, enn pasienter som ble behandlet med morfin og furosemid (gruppe B). 10 av 13 pasienter i gruppe B hadde ingen bedring eller fikk en forverring av tilstanden.

Den positive effekten av nitroglycerin i forhold til morfin ser vi også tendenser av i studien til Grey et al. (2010, s. 575 - 576). Pasientene som mottok nitroglycerinbehandling hadde i utgangspunktet færre dødsfall enn pasientene som fikk diuretika og opiater. Men etter en mistanke om et nitroglycerin ble gitt til pasienter med bedre prognose, ble analysen justert for potensielle konfundere. Resultatet viste da at det ikke var noen signifikant forskjell mellom medikamentene i forhold til tidlig død (P-verdi: nitroglycerin = 0,897, p-verdi opiater = 0,304).

I studien til Sacchetti et al. (1999, s. 572-273) er det gjort en sammenligning mellom captopril og morfin i forhold til antall innleggelser på intensivavdeling. Flere av pasientene som hadde fått morfin i akuttinntak ble innlagt på intensivavdeling i motsetning til pasienter som fikk captopril (P-verdi = 0,002). Videre viser studien, etter en subgruppe-analyse, at pasienter som ble behandlet med nitroglycerin hadde mindre sannsynlighet for å bli intubert enn morfingruppen.

### 3.5 Tema 4: Økt sannsynlighet for tidlig død

Peacock et al. (2008, s. 207) undersøkte om dødsfall hos inneliggende pasienter med akutt dekompenst hjertesvikt kan assosieres med morfinbehandlingen de har mottatt. Resultatet viser at mortaliteten er høyere hos pasientene som fikk morfinbehandling. Selv etter risikojusteringer og eksklusjon av pasienter som fikk respiratorbehandling, da morfin kan bli brukt for å berolige pasienter under intubasjon, var resultatet det samme (P-verdi = 0,001).



Dette støttes av Dominguez-Rodriguez et al. (2017, s. 383) sin studie hvor de undersøkte hvilken innvirkning morfinbehandling gitt i akuttmottak hadde på forekomsten av mortalitet som inneliggende pasient. Studiens resultat viser at 30% av pasientene som ble behandlet med morfin døde under innleggelse (P-verdi = 0,003).

Lignende resultater kan man finne i studien til Miro et al. (2017, s. 826) hvor målet var å fastslå om det er en sammenheng mellom tidlig død og morfinbehandling hos pasienter med akutt hjertesvikt, innlagt i akuttmottak. Etter en propensity score match av pasientene viste resultatet at det var en signifikant økning i dødsfall etter 30 dager hos pasientene som fikk morfin intravenøst i motsetning til gruppen som ikke fikk medikamentet (P-verdi = 0,017).

Men i studien til Grey et al. (2010, s. 576) ble det derimot, etter justering for potensielle konfunderende variabler, ikke funnet noen sammenheng mellom behandling med opiater og tidlig død (P-verdi = 0,304).

Disse funnene støttes av resultatene i Iakobishvili et al. (2011 s. 78-79) sin studie hvor de undersøkte hvilke følger morfinbehandling har for pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt. Hovedfunnet i studien var at morfinbehandling til denne pasientgruppen ble assosiert med økt forekomst av dødsfall som inneliggende pasient. Men etter en propensity score analyse falt denne assosiasjonen bort.

## 4 Diskusjon

Til tross for at morfin er en viktig del av den rutinemessige behandlingen av akutt lungeødem, nasjonalt og internasjonalt, er det dessverre meget begrenset med publisert forskning som ser på hvordan morfin virker inn på pasienter med dette sykdomsbildet. Artiklene som er tatt med i denne studien er forskning som er blitt omtalt i flere oversiktsartikler, og er derfor høyst aktuelle for denne oppgaven (Ellingsrud & Agewall, 2014; Holdt et al. 2006; Gil et al. 2019). I det følgende drøftes resultatene til de utvalgte artiklene.

### 4.1 Doseavhengige utfall

At morfin har doseavhengige bivirkninger er kjent, med respirasjonsdepresjon som den mest alvorlige. Dette kan ofte forhindres ved å administrere medikamentet i små doser, og gjenta ved behov (Nordeng & Spigset, 2018, s. 331). En begrensning som nevnes i flere av studiene (Iakobishvili et al. 2011 s. 79, Peacock et al. 2008, s. 209 og Miro et al. 2017 s. 830) er at man ikke vet hvor store doser med morfin pasientene har mottatt, og man kan derfor ikke vite om resultatene hadde sett annerledes ut om det hadde blitt foretatt en sammenligning av utfall hos pasienter som fikk ulike doser av preparatet. I studien til Hoffman & Reynolds et al. (1987, s. 587) fremgår det at pasientene som ble behandlet med morfin fikk 3 mg morfin intravenøst, som kunne gjentas opp til tre ganger. Men det kommer ikke frem hvor mange pasienter som fikk flere doser. Det vites derfor ikke om pasientene som fikk morfinbehandling hadde hatt bedre utfall dersom de hadde fått færre doser. Da Caspi et al. (2019, s. 132) undersøkte om årsaken til den økte mortaliteten og det økte behovet for respiratorbehandling kunne være relatert til dosen med morfin som ble gitt, fikk de dette bekreftet. Men til tross for at dødeligheten og behovet for respiratorbehandling gikk ned da morfidosen ble redusert, vites det ikke om pasienter med akutt lungeødem har nytte av små doser med preparatet eller om små doser bare gir mindre alvorlige utfall.

## 4.2 Bivirkninger og behov for ytterligere behandling

Som nevnt tidligere kan bivirkningene av morfinbehandling være meget uheldig hos en pasient med akutt lungeødem, da disse kan skape en større belastning på et allerede svakt hjerte, i tillegg til respirasjonsdepresjon hos pasienter som i utgangspunktet har uttalt dyspné.

Studien til Grey et al. (2010, s. 577 og 579) viste, som nevnt ovenfor, at pasienter som fikk morfinbehandling hadde en tregere forbedring i pH-verdi 1 time etter medikamentet var administrert. Det må nevnes at man ikke vet om årsaken til dette resultatet var morfinbehandlingen i seg selv eller om pasientene som fikk morfin var dårligere i utgangspunktet enn sammenligningsgruppen.

Resultatene i studiene til Caspi et al. (2019, s. 132), Sacchetti et al. (1999, s. 572) og Peacock et al. (2008, s. 207) viste blant annet at det var økt behov for ventilasjonsstøtte, vasopressorbehandling, økt forekomst av akutt nyresvikt, flere liggedøgn på sykehus, hyppigere innleggelser på intensivavdeling og lengre opphold på intensivavdeling hos pasientene som ble behandlet med morfin. Et viktig spørsmål når det gjelder økt behov for ventilasjonsstøtte er om pasientene hadde behov for ventilasjonsstøtte på grunn av morfinbehandlingen eller om morfin ble gitt som sedativ i forkant av intuberingen.

Som sitt sekundære endepunkt så Miro et al (2017 s. 829) på antall liggedøgn på sykehus. Forskerne fant da ingen forskjell mellom gruppen som fikk intravenøs morfinbehandling og gruppen som ikke fikk denne behandlingen. Dette kan imidlertid skyldes mangel på data på disse pasientene, da det sekundære endepunktet var pasienter som ble utskrevet fra sykehus i live.

## 4.3. Sammenligning med andre medikamenter

Den vasodilaterende egenskapen til morfin er det, som nevnt tidligere, nå sådd tvil om. Nitroglycerin ser ut til å ha en betydelig større vasodilaterende effekt ved akutt lungeødem, spesielt sammen med diuretika. De positive effektene av morfin ved lungeødem er trolig

bare relatert til den angstdempende virkningen til preparatet. Dersom dette er tilfelle, blir spørsmålet om morfin kan byttes ut med benzodiazepiner, da dette medikamentet har gode angstdempende egenskaper og ingen alvorlige bivirkninger ved normale doser (Ellingsrud & Agewall, 2014, s. 2274). Som nevnt ovenfor er det nettopp morfin og benzodiazepiner i behandling av akutt lungeødem som skal sammenlignes i den nevnte MIMO-studien som pågår i Spania. Dette er trolig en studie det er verdt å følge med på videre.

Når vi ser på resultatet av Hoffman og Reynolds (1987, s. 590) sin studie ser man en signifikant forskjell hos pasientene som fikk en kombinasjon av nitroglycerin og furosemid og dem som fikk morfin og furosemid. I førstnevnte gruppe så de en objektiv forbedring hos 12 av 15 pasienter, mens hos de tre siste pasientene var det ingen forskjell i sykdomstilstanden. I den sistnevnte gruppen var det kun tre pasienter som fikk en synlig klinisk forbedring. Men til tross for den signifikante forskjellen mellom utfallet i gruppene kan man ikke si at studien er generaliserbar da det kun var 57 deltakere i studien fordelt på fire grupper som fikk ulike medikamentkombinasjoner. Det er likevel interessant at resultatforskjellene var så tydelige. Videre må det også tas i betraktning at medikamentene ikke er prøvd ut alene, og at det da er fare for interaksjoner. På en annen side er medikamentene som ble gitt deltakerne alle med i dagens medikamentelle behandling av akutt lungeødem, og kombinasjonene gis til et stort antall pasienter hver dag.

Resultatet i studien til Sacchetti et al. (1999, s. 572-273) var at flere av pasientene som hadde fått morfin i akuttmottak ble innlagt på intensivavdeling i motsetning til pasienter som fikk captopril. I tillegg så man at pasienter som ble behandlet med nitroglycerin hadde mindre sannsynlighet for å bli intubert enn morfingruppen. Når man vet at pasientene ble behandlet med morfin i akuttmottaket er det sannsynlig at morfin ikke ble gitt som palliativ behandling, noe som taler for at morfinbehandlingen i seg selv kan assosieres med økt behov for intensivbehandling.

#### **4.4. Økt sannsynlighet for tidlig død**

At standard behandling av en sykdomstilstand kan føre til økt dødelighet er en skremmende tanke. Som sykepleier har man ansvar for å forebygge sykdom og fremme helse (Norsk

Sykepleierforbund, 2019), og det er derfor essensielt å kunne stole på de behandlingsregimene man har.

I studiene til Peacock et al. (2008, s. 207), Dominguez-Rodriguez et al. (2017, s. 383) og Miro et al. (2017, s. 826) viser resultatene at mortaliteten er høyere hos pasientene som fikk morfinbehandling. Disse er alle retrospektive studier, og som tidligere nevnt har slike studier en del begrensninger. Det vites ikke hvor store doser med morfin pasientene fikk og om resultatene hadde vært annerledes ved mindre doser. Selv om propensity score matching er en god metode for å redusere konfundere i retrospektive studier, er ikke metoden like god som en prospektiv randomisert-kontrollert studie, og det er fortsatt en viss sannsynlighet for bias (Miro et al. 2017 s. 830).

Det er krevende å vurdere om mortaliteten er høyere i morfingruppen da disse pasientene hadde dårligere prognose i utgangspunktet, eller om selve behandlingen med morfin førte til økt dødelighet. Det kan tenkes at førstnevnte årsak var tilfelle i studien til Iakobishvili et al. (2011 s. 78-79). Resultatene viste i utgangspunktet en signifikant forskjell med økt mortalitet i morfingruppen, mens forskjellene ble vurdert som ikke signifikante etter en propensity score analyse. Resultatene i studien til Grey et al. (2010, s. 576) viste også høyere mortalitet i morfingruppen, men tallet var ikke signifikant.

En fordel med retrospektive registerstudier er at veldig mange pasienter kan forskes på, på kort tid. I tillegg er disse studiene tatt fra klinisk praksis noe som er viktig for å undersøke om det man gjør «ute i feltet» er bra nok. En begrensning med disse studiene i denne oppgaven er at morfinbehandlede pasienter representerer en gruppe som er alvorlig syke og som i utgangspunktet har dårlig prognose (Caspi et al. 2019, s. 131). Ytterligere vil retrospektive studier som oftest mangle en del datamateriale. Dette gjør at studiene kanskje ikke er generaliserbare, men til gjengjeld er de hypotesegenererende, og skaper dermed grunnlag for nye prospektive studier. Det er dette som er tilfellet når det gjelder forskning på morfin i forbindelse med akutt lungeødem og hjertesvikt. Forskningen som er fremlagt i denne oppgaven viser behovet for en randomisert kontrollert studie, hvor sammenligningsgruppene er så like som mulig slik at den eneste forskjellen er intervensjonen.

## 5 Konklusjon

Resultatene fra denne litteraturgjennomgangen viser at morfin kan assosieres med en forverring hos pasientene, og i noen tilfeller også død. Men da denne oppgaven er basert på forskning hvor majoriteten er selvbegrensende på grunn av sin retrospektive tilnærming, kan det ikke sies at resultatene er generaliserbare. Men til tross for den manglede generaliserbarheten er det heller ikke publisert ny relevant forskning som forsvarer rutinebruken av medikamentet, og bruken kan derfor bli sett på som unyttig. På bakgrunn av dette kan det tyde på at det vitenskapelige grunnlaget for å bruke morfin som del av behandlingen av pasienter med akutt lungeødem er mangelfullt. Det bør derfor utføres flere randomiserte-kontrollerte studier for å undersøke om behandlingsregimet kan forsvares.

## 6 Referanser

- Caspi, O., Naami, R., Halfin, E., & Aronson, D. (2019). Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *International journal of cardiology*, 293, 131-136.
- Dominguez-Rodriguez, A, Avanzas, P, Burillo-Putze, G, & Abreu-Gonzalez, P. (2016). Influence of morphine treatment on in-hospital mortality among patients with acute heart failure. *Medicina Intensiva (English Ed.)*, 41(6), 382–384.  
<https://doi.org/10.1016/j.medine.2017.05.004>
- Dominguez-Rodriguez, A., Burillo-Putze, G., Garcia-Saiz, M. D. M., Aldea-Perona, A., Harmand, M.G.C., Mirò, Ò. & Abreu-Gonzalez, P. (2017). Study Design and Rationale of "A Multicenter, Open-Labeled, Randomized Controlled Trial Comparing Midazolam Versus Morphine in Acute Pulmonary Edema": MIMO Trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 31(2), 209–213. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6722-5>
- Ellingsrud, C. & Agewall S. (2014). Morfin i behandlingen av akutt lungeødem. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*, 134, 2272-2275. doi: 10.4045/tidsskr.14.0359
- Fjordside, S. (2019). Systematisk litteraturstudie – viden om betydningen af mundpleje. I J. Frederiksen & N. S. Larsen (Red.), *Undersøgelsesmetoder i sundhedsfagligt arbejde: En grundbog* (1. utg., s. 141-158). Samfundslitteratur.
- Gil, V., Domínguez-Rodríguez, A., Masip, J., Peacock, W. F., & Miró, Ò. (2019). Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. *Current heart failure reports*, 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: An International Journal of Medicine*, 103(8), 573-581.
- Helsebiblioteket. (2016, 3. Juni a) *Kjernespørsmål*. Hentet 22.februar 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/kjernesporstal>

- Helsebiblioteket. (2016, 3. juni b). *Sjekklistor*. Hentet 1. mars 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>
- 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. <https://doi.org/10.1378/chest.92.4.586>
- Hodt, A., Steine, K. & Atar, D. (2006). Medikamentell og ventilatorisk behandling ved akutt hjertesvikt. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*, 126(6), 749–752.
- Iakobishvili, Z., Cohen, E., Garty, M., Behar, S., Shotan, A., Sandach, A., Gottlieb, S., Mager, A., Battler, A. & Hasdai, D. (2011). Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Cardiac Care*, 13(2), 76–80. <https://doi.org/10.3109/17482941.2011.575165>
- Lobiondo-Wood, G. & Harber, J. (2018). *Nursing Research: Methods and Critical Appraisal for Evidence-Based Practice* (9. Utg.). Elsevier.
- Mesh på norsk – begreper innen medisin og helsefag (u.å). Hentet fra: <http://mesh.uia.no/>
- Miró, Ò., Gil, V., Martín-Sánchez, F. J., Herrero-Puente, P., Jacob, J., Mebazaa, A., Harjola, V. P., Ríos, J., Hollander, J. E., Peacock, W. F. & 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. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.037>
- Nordeng, H. M. E., Spigset, O., & Maizels, D. (2018). *Legemidler og bruken av dem* (3. utgave.). Gyldendal.
- Norsk sykepleierforbund. (2019). Yrkesetiske retningslinjer. Hentet 20. mars 2021 fra <https://www.nsf.no/sykepleiefaget/yrkesetiske-retningslinjer>
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V. & Reinart, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert! : en arbeidsbok* (2. utg.). Akribe.



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. *Emergency Medicine Journal : EMJ*, 25(4), 205–209.  
<https://doi.org/10.1136/emj.2007.050419>

Polit, D. F., & Beck, C. T. (2012) *Nursing research : generating and assessing evidence for nursing practice* (9. utg.). Wolters Kluwer Health.

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

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. [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(99\)90198-5](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(99)90198-5)

Skjønsberg, O. H. (2018, 24. mai). Lungeødem. I Store medisinske leksikon.  
<https://sml.snl.no/lunge%C3%B8dem>

Stewart, S, Macintyre, K, Macleod, M. M. C, Bailey, A. E. M, Capewell, S, & McMurray, J. J. V. (2001). Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996: An epidemic that has reached its peak? *European Heart Journal*, 22(3), 209–217.  
<https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2291>

Strøm-Smith, H. (2020). *Introduksjon til fordypningsoppgaven, kull 2020* [Lysarkpresentasjon].  
[https://vid.instructure.com/courses/5787/files/333796?module\\_item\\_id=92948](https://vid.instructure.com/courses/5787/files/333796?module_item_id=92948)

## Vedlegg

### Vedlegg 1, PICO-skjema

	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
Norske tekst-ord	Akutt lungeødem  Akutt hjertesvikt	Morfinbehandling		Overlevelse på kort og lang sikt  Effekt av behandling
Engelske tekst-ord	Acute pulmonary Edema  Acute Heart Failure	Morphine treatment		Short-term survival and long-term survival  Effect of treatment
Engelske mesh-ord	Pumonary Edema  Heart failure	Morphine  Opioid		Treatment outcome  Effects

## Vedlegg 2, Kjernesprøsmål

Kjernesprøsmål	Kunnskap
Hvor mange har et helseproblem?	Prevalens – forekomst
Hvorfor får noen dette problemet, mens andre holder seg friske?	Årsak – etiologi
Hvordan kan vi avgjøre om noen har dette problemet?	Diagnostikk
Hva kan gjøre for å forebygge eller behandle problemet?	Effekt av tiltak
Hvordan går det med den som har problemet?	Prognose - sykdomsforløp
Hvordan oppleves det? Hva er det som gjør at det virker?	Erfaringer og holdninger

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/kjernesporstal>

### Vedlegg 3, Søkehistorikkskjema

Database/ søkemotor/ nettsted	Søke- nr	Søkeord/ emneord/ søkekombinasjoner	Treff	Kommentar
Google Scholar 03/02/21	1	Lungeødem morfin	Ca 92	Fant oversiktsartikkelen til Ellingsrud & Agewall. Brukes i innledningen, og bruker referanselisten.  Fant også oversiktsartikkelen til Hodt et al. Brukes i innledningen, og ser i artikkelens referanseliste.
	2	Pulmonary edema morphine	Ca 30500	Fant artikkelen til Hoffman & Reynolds. Fant oversiktsartikkelen til Gil et al. Vil bruke referansene.
PubMed 04/02/21	1	Pulmonary Edema	24059	Valgte artikler fra 1985 frem til 2021 på alle søk.
	2	Heart Failure	244191	
	3	Morphine	53657	
	4	Opioid	150212	
	5	Effects	854630	
	6	Outcome	2655789	
	7	#1 OR # 2	264994	
	8	#3 OR #4	158528	
	9	#5 OR #6	9987788	
	10	#7 AND #8 AND #9	662	
	11	Bruker søk #10, og haker av for «clinical study», «clinical trial», «controlled clinical trial», «multicenter study» og «randomized controlled trial».	102	Fant artikkelen til Mirò et al. og Peacock et al. som nr. 15 og 19, The MIMO-trial som nr. 20 og artikkelen til Grey et al. som nr. 65.
	12	Haker av for «observational study»	11	Finner Mirò et al. sin artikkel igjen.
Medline (10/02/21)	1	Pulmonary Edema	17364	
	2	Heart Failure	123488	
	3	Morphine	38613	
	4	Opioid - Velger sub «analgesics, opioid»	47349	

	5	Effects – Velger subject heading «Drug related side effects and adverse reactions»	33407	
	6	Outcome – velger subject heading «treatment outcome»	1019233	
	7	#1 OR #2	139443	
	8	#3 OR #4	75608	
	9	#5 OR #6	1050205	
	10	#7 AND #8 AND #9	32	Fant artikkelen til Caspi et al. som nr. 2, artikkelen til Iakobishvili et al. som nr. 17

Artiklene til Dominguez-Rodriguez et al. (2016) og Sacchetti et al. (1999) ble funnet i referanselistene til Gil et al. (2019) og Ellingsrud & Agewall (2014).

## Vedlegg 4, Kvalitetsvurdering av valgte artikler

Nr	Forfatter/ årstall/ anvendt sjekkliste	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Kvalitet
1	Caspi et al./ 2019/ Kasus- kontrollstudie	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	J	God
2	Dominguez- Rodriguez et al./ 2017/ Kasus- kontrollstudie	J	J	U	U	J	U	U	U	U	N	J	Moderat
3	Gray et al./ 2010/ Kohortstudie	J	J	J	J	J	U	U	J	J	N	J	Moderat
4	Hoffman & Reynolds/ 1987/ Kohortstudie	J	J	J	J	J	J	U	U	U	N	J	Moderat
5	Iakobishvili et al./ 2011/ Kasus- kontrollstudie	J	J	J	J	J	J	U	J	J	N	N	Moderat
6	Miró et al./ 2017/ Kasus- kontrollstudie	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	J	God
7	Peacock et al./ 2008/ Kasus- kontrollstudie	J	J	J	J	J	J	U	J	J	N	J	Moderat
8	Sacchetti et al./ 1999/ Kasus- kontrollstudie	J	J	J	J	J	U	U	J	U	N	J	Moderat

J = Ja, N = Nei, U = Uavklart