



Metoksyfluran
Effekt og sikkerhet av metoksyfluran sammenlignet med
standard smertestillende

Methoxyflurane
Efficacy and safety of methoxyflurane compared to
standard analgesics

Kandidatnummer: 321

VID vitenskapelig høgskole

Haraldsplass

Fordypningsoppgave

Videreutdanning i akuttmedisinsk sykepleie

Kull: 2019

Antall ord: 3914

30.04.2021

Abstrakt

Innledning: Metoksyfluran er et inhalasjonsanalgetikum som gir rask og kortvarig analgesi. Metoksyfluran ble nylig godkjent i Europa for nødhjelp hos bevisste voksne pasienter med traumer og tilhørende smerter. Hensikten med denne oppgaven var å finne aktuell forskning som ser på bruk av inhalert metoksyfluran til pasienter med moderate til sterke smerter sammenlignet med standard smertestillende behandling. En annen viktig hensikt var å belyse medikamentets effekt, brukervennlighet og sikkerhetsprofil.

Problemstilling: Kan metoksyfluran være et effektivt og sikkert smertestillende medikament hos bevisste pasienter med moderate til sterke smerter, sammenlignet med standard smertestillende?

Metode: Denne oppgaven er en systematisk litteraturstudie, hvor det er gjort systematiske søk i databasene CINAHL, Medline og PubMed. Ved hjelp av eksklusjons- og inklusjonskriterier ble åtte artikler inkludert. De inkluderte artiklene ble kvalitetsvurdert ut fra ulike sjekklister.

Resultat: Det ble ut fra analysedelen valgt ut tre hovedtemaer: 1) sammenligning av effekt, 2) bivirkninger og 3) brukervennlighet.

Konklusjon: Metoksyfluran kan gi enkel, rask og effektiv smertelindring hos pasienter med moderate til sterke smerter sammenlignet med dagens anbefalte analgesi. Metoksyfluran har minimal innvirkning på andre behandlingsvalg og kan være et brodannende middel prehospitalt og i akuttmottak. Metoksyfluran har en høy pasienttilfredshet uten noen alvorlige bivirkninger tilskrevet bruken.

Nøkkelord: Pentrox, methoxyflurane, prehospital, emergency department

Abstract

Introduction: Methoxyflurane is an inhalation analgesic that provides rapid and short-term analgesia. Methoxyflurane was recently approved in Europe as emergency care for conscious adult patients with trauma and associated pains. The purpose of this thesis was to find existing research that looks at the use of inhaled methoxyflurane related to patients with moderate to severe pain compared to standard analgesic treatment. Another important purpose was to shed light on the drug's efficacy, ease of use and safety profile.

Problem: Can methoxyflurane be an effective and safe painkiller for conscious patients with moderate to severe pain, compared to standard painkillers?

Method: This thesis is a systematic literature study, where systematic searches have been made in the databases CINAHL, Medline and PubMed. Using exclusion and inclusion criteria, eight articles were included. The included articles' quality was assessed on the basis of various checklists.

Result: Based on the analysis section, three main themes were selected: 1) comparison of effect, 2) side effects and 3) user-friendliness.

Conclusion: Methoxyflurane can provide simple, rapid and effective pain relief for patients with moderate to severe pain compared to currently recommended analgesia. Methoxyflurane has minimal impact on other treatment options and can be suitable as a pre-hospital bridging agent as well as for any emergency department. Methoxyflurane shows high patient satisfaction with no serious side effects attributed to its use.

Keywords: Pentrox, methoxyflurane, prehospital, emergency department

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Problemstilling.....	2
1.2	Hensikt.....	2
2	Metode.....	3
2.1	Litteratursøk.....	3
2.1.1	Søkeord.....	3
2.1.2	Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	4
2.2	Utvelgelse av artikler.....	4
2.3	Analyse.....	6
3	Resultat.....	7
3.1	Presentasjon av de utvalgte artiklene.....	7
3.2	Tema 1: Sammenligning av effekt.....	11
3.3	Tema 2: Bivirkninger.....	11
3.4	Tema 3: Brukervennlighet.....	12
4	Diskusjon.....	13
4.1	Sammenligning av effekt.....	13
4.2	Bivirkninger.....	14
4.3	Brukervennlighet.....	16
5	Konklusjon.....	18
	Litteraturliste.....	19
	Vedlegg.....	i
	Vedlegg 1: PICO- skjema.....	i
	Vedlegg 2: Søkehistorikk.....	ii
	Vedlegg 3: Kvalitetsvurdering av inkluderte artiklene.....	iii

1 Innledning

Akutte smerter hos pasienter er noe helsepersonell ofte møter i praksisfeltet. Smerter defineres av International Association for the Study of Pain som: «En ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med aktuell eller potensiell vevsskade, eller beskrevet som slik skade» (Hernæs, 2020). For smertevurdering og for å gradere subjektive symptomer eller plager, anvendes ofte måleverktøy som Visuell analog skala og Numeric Rating Scale (Maschmann & Jacobsson, 2017, s. 334). Vanligvis behandles akutte smerter med analgetika ifølge egnet trinn på World Health Organisation smertetrapp (Maschmann & Jacobsson, 2017, s. 337). Tilstrekkelig smertelindring prehospitalt viser seg å være minst like vanskelig og utfordrende å oppnå, som hos pasienter i akuttmottak. Det siste tiåret er det gjort ulik type forskning på dette feltet, dette har gjort det mulig for klinikere i det prehospital miljøet å bedre forstå og håndtere smertelindrende i praksis (Middleton et al., 2010, s. 439). Selv om smertebehandling er noe som utøves daglig i akuttmiljøet, er underbehandlinger av akutte smerter fortsatt utbredt (Borobia et al., 2019, s. 315). Det finnes flere gode grunner til å behandle smerter raskt og tilstrekkelig hos pasienter med akutte smerter i den prehospital fase. Ved å oppnå tilfredsstillende smertelindring hos disse pasientene, får de ikke bare lindret selve lidelsen, men også redusert det fysiologiske og psykologiske stresset. Det vil også kunne gjøre det lettere å utøve ulike behandlinger, samt bidra til økt komfort og pasienttilfredshet (Lim et al., 2020, s. 2).

Metoksyfluran er et flyktig inhalasjonsanalgetikum og brukes som et selvadministrert smertestillende middel ved hjelp av en håndholdt inhalasjonsenhet (Lim et al., 2020, s. 3). Metoksyfluran er et ikke narkotisk alternativ for akutt smertebehandling i akuttmiljøet (Mercadante et al., 2019, s. 3032). Metoksyfluran har blitt brukt i Australia og New Zealand som nød- og prosedyreanalgesi i mer enn 40 år. Medikamentet er nå lisensiert i Europa og andre land for lindring av moderate til sterke smerter, assosiert med traumer hos bevisste voksne pasienter (Mercadante et al., 2019, s. 3032). Metoksyfluran ble et populært inhalasjonsbedøvelsesmiddel på begynnelsen av 1960-tallet, designet for bruk i høye konsentrasjoner som bedøvelsesmiddel for kirurgiske prosedyrer med kort til moderat lengde. På 1970-tallet ble bruken avvirket på bakgrunn av bekymringer om nyretoksisitet ved

høyere doser (Middleton et al., 2010, s. 439). Lavere doser metoksyfluran som brukes til smertestillende formål, har imidlertid vist seg å være trygt (Middleton et al., 2010, s. 439).

1.1 Problemstilling

Kan metoksyfluran være et effektivt og sikkert smertestillende medikament hos bevisste pasienter med moderate til sterke smerter, sammenlignet med standard smertestillende?

1.2 Hensikt

Hensikten med oppgaven er å undersøke og sammenligne forskningslitteratur som omhandler effekt av metoksyfluran, sammenlignet med standard smertestillende medikamenter. En annen hensikt er å se nærmere på medikamentets sikkerhetsprofil og brukervennlighet. Målet med oppgaven er å tilegne seg ny kunnskap som belyser temaet, da helsepersonell ofte møter pasienter med behov for smertelindring.

2 Metode

Oppgaven er en litteraturstudie basert på flere primære forskningsartikler som omhandler samme emne (Helsebiblioteket, 2016). Med systematisk litteraturstudie menes å systematisere kunnskap fra skriftlige kilder, for så å gå kritisk gjennom den og deretter sammenfatte det hele. Målet med studien er å gi leseren en oppdatert og god forståelse av teorien, og på den måten svare på en problemstilling (Thidemann, 2015, s. 79-80).

2.1 Litteratursøk

Det ble gjort søk i perioden desember 2020 til medio april 2021. Databasene som ble brukt var CINAHL, Medline og PubMed. Disse databasene ble valgt grunnet sin relevans innen fagområdene, medisin og sykepleie (VID, u.å.). I tillegg ble det gjort søk på studiebibliotekets hjemmeside. For å tydeliggjøre og strukturere problemstillingen ble det benyttet et PICO-skjema. Hver av bokstavene i PICO skjemaet betegner bestemte elementer som ofte er med i et klinisk spørsmål: Patient/Problem, Intervention, Comparison og Outcome (Nortvedt et al., 2012, s. 33). **P** - defineres som pasienter med moderate til sterke smerter, **I** - som bruk av metoksyfluran, **C** - sammenlignet med dagens anbefalte analgesi og **O** - for effektiv og sikker smertelindring. PICO- skjema er lagt til som vedlegg 1.

2.1.1 Søkeord

PICO-skjemaet ble brukt som et hjelpemiddel for å finne aktuelle MeSH ord (Medical Subject Headlines) og søkeord. Disse ordene ble satt inn Helsebibliotekets terminologibase «MeSH på norsk» (Helsebiblioteket, 2018). Dette gjorde det lettere å forstå medisinske fagterminologier, samtidig som det bidro til mer presise søk når en skulle finne litteratur i internasjonale databaser (Aasen, 2020). Det ble søkt med ulike engelske emneord, «Penthrox», «methoxyflurane», «prehospital» og «emergency department». I startfasen av søkeprosessen ble det brukt ett søkeord, «methoxyflurane», for å få en oversikt over tilgjengelige litteratur. Enkeltsøket gav 2055 treff. Ved å begrense søket ble det brukt ulike kombinasjonsord også kalt boolske operatører. De vanligste kombinasjonsordene er AND, OR og NOT (Helsebiblioteket, 2016). I denne oppgaven ble de boolske operatorene OR og AND brukt. Ved

å bruke AND ble søket avgrenset fordi begge søkeordene måtte være med i artikkelreferansen, mens OR utvidet søket ved å gi treff på artikkelreferanser som inneholdt enten det ene, det andre eller begge søkeordene (Helsebiblioteket, 2016). Eksempler på søkekombinasjoner som gav færre og aktuelle treff var, penthrox OR methoxyflurane, penthrox OR methoxyflurane AND emergency department og penthrox OR methoxyflurane AND prehospital. Ved å få færre treff kunne en se over alle overskrifter og lese abstrakter på aktuelle artikler.

Flere oversiktsartikler ble lest og referanselistene ble gjennomgått da de kunne inneholde aktuelle primærstudier. To artikler ble bestilt fra biblioteket på VID og gjennomlest, men ble senere forkastet. Til sammen ble fjorten artikler lest. Google Scholar ble også brukt for å hente fram noen av artiklene i fulltekst. Søkehistorikk skjema er lagt til som vedlegg 2.

2.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å tydeliggjøre hvilke artikler som var relevante for oppgavens problemstilling, ble inklusjons- og eksklusjonskriterier benyttet. De samme kriteriene ble også brukt for å avgrense problemstillingen. Inklusjonskriteriene var artikler som omhandlet voksne, bevisste pasienter som ble behandlet prehospitalt eller i akuttmottak. Artikler som gav kunnskap om effekt og sikkerhet av metoksyfluran ble inkludert, i tillegg til artikler som sammenlignet metoksyfluran med standard smertelindring. I tillegg til leger og sykepleiere, ble ambulanspersonell og paramedisinere inkludert da de ofte representerer den prehospitaltjenesten. Eksklusjonskriterier var artikler som omhandlet barn, publisert før 2005, oversiktsartikler og ikke engelskspråklige.

2.2 Utvelgelse av artikler

Ved hjelp av inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble åtte artikler valgt ut for å belyse temaet i oppgaven. Samtlige utvalgte artikler var engelskspråklige primærstudier bygget på IMRAD struktur. IMRAD- strukturen står for - Introduksjon – Metode – Resultater – og – Diskusjon, og er en mal som brukes for å bygge opp en vitenskapelig artikkel (Søk & Skriv, 2020). De utvalgte studiene var fra i Spania, Australia, Storbritannia, Singapore og Italia. En artikkel hadde inkludert pasienter fra 12 år og en fra 16 år og oppover, men ble begge tatt med, da studiene var aktuelle for å besvare oppgavens problemstilling. Artiklene som ble valgt ut var

alle kvantitative studier. Kvantitativ forskning er en betydelig bidragsyter innen forskningsbasert kunnskap, da den er spesielt egnet til å kartlegge, se på sammenhenger, belyse årsak - virkning og måle effekt av tiltak (Drageset & Ellingsen, 2009, s. 100). De åtte aktuelle artiklene ble gjennomgått og kritisk vurdert. For å vurdere kvaliteten på artiklene ble ulike sjekklister fra Helsebiblioteket benyttet. Disse sjekklister er anbefalt som verktøy for å lære og øve på kritisk vurdering av vitenskapelige artikler (Helsebiblioteket, 2016). De ulike sjekklister ble besvart med ja, nei, eller uavklart (J, N eller U) og deretter satt inn i en tabell (vedlegg 3). Ut ifra samlet svar i tabellen, ble kvaliteten på artiklene vurdert som lav, moderat eller høy. Artiklene ble vurdert som høy dersom alle eller nesten alle kriteriene ble innfridd. Moderat dersom to eller flere kriterier ikke ble innfridd eller lav dersom få eller ingen kriterier ble innfridd (H. Smith- Strøm, personlig kommunikasjon, 20. november 2020).

Etiske retningslinjer var presentert i syv artikler. Disse artiklene oppgav at det var søkt om og gitt godkjenning av en intern eller en ekstern etisk komite, der det ofte ble referert til at de var i samsvar med de etiske prinsippene i Helsinki- erklæringen. I Helsinkideklarasjonens §8 erklæres det at selv om formålet med medisinsk forskning er å gi ny kunnskap, skal forskningen aldri gå på bekostning av den enkelte forskningsdeltakers rettigheter og interesser (Ursin, 2020). De fleste artiklene oppgav å ikke ha interessekonflikter, noe som styrket artikkelens troverdighet. Dersom forskerne var ansatte i forskningsorganisasjonen eller i et legemiddelfirma, eller det var gitt økonomisk kompensasjon eller annen finansiering, ble dette opplyst om. En artikkel skrev at etisk godkjenning ikke var nødvendig, da studiet var en tjenesteevaluering, og hvor alle data ble registrert som standard. Alle valgte artiklene var publisert i fagfelleverderte tidsskrifter. Det at artiklene er fagfelleverderte betyr at publikasjonene er kvalitetssikret av andre eksperter på fagfeltet (Nortvedt et al., 2012, s. 197).

2.3 Analyse

Artiklene ble analysert etter metoden beskrevet i Thidemann (2015). Metoden beskrives som at det å analysere en tekst er å granske hva teksten forteller og videre tolke teksten for å kunne forstå den (Thidemann, 2015, s. 91). For å få en god forståelse av materialet i hver artikkel, ble alle gjennomlest flere ganger. Siden alle artiklene var engelskspråklige ble det nyttig å bruke ordbok på enkelte ord, samt å oversette artiklene til norsk.

Det ble utarbeidet en analysetabell for å sammenfatte likheter og ulikheter mellom studiene, og gjøre det lettere å systematisere sentrale temaer. Resultatkapittelet i hver artikkel ble gjennomlest og tekstene som omhandlet det samme i de ulike artiklene ble kodet i samme farge. For videre å identifisere ulike nøkkelfunn ble tekstene med samme fargekode beskrevet videre i kortere utdrag, for deretter å bli kodet og kategorisert. Underveis ble all data satt inn i analysetabellen (Thidemann, 2015, s. 92).

Likheter og ulikheter vil bli presentert under tre hovedtemaer i resultatdelen.

3 Resultat

Totalt åtte primærstudier ble valgt ut i denne litteraturstudien. Artiklene presenteres i tabellen nedenfor.

3.1 Presentasjon av de utvalgte artiklene

Forfatter, årstall, tittel, tidsskrift og land	Design og metode	Hensikt	Utvalg	Resultat
<p>Borobia, A. M., Collado, S. G., Cardona, C. C., Pueyo, R. C., Alonso, C. F., Torres, I. P., González, M. C., Casal Condesido, J. R., Betegón, M. A., Barcela, L. A., Andicochea, A. O., Testa, A. F., Colina, J. T., Dorribo, A. C., Del Arco Galán, C., Martínez Ávila, J. C., Lugilde, S.T. & Carcas Sansuán, A. J. (2019).</p> <p>Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments.</p> <p><i>Annals of Emergency Medicine</i></p> <p>Spania</p>	<p>Randomisert kontrollert studie.</p>	<p>Hensikten med studien var å evaluere endringen av intensitet av traumatiske smerter de første 20 minuttene, hos voksne pasienter behandlet med metoksyfluran, sammenliknet med standard smertelindring.</p>	<p>Totalt 305 inkluderte pasienter (18 år >).</p> <p>Pasientene ble randomisert 1:1 med metoksyfluran (156 pasienter) og standard smertelindring (149 pasienter).</p> <p>Studien ble utført i 13 akuttmottak og 1 prehospital enhet i Spania i perioden 7. juli 2017 til 2. april 2018.</p>	<p>Resultatene støtter vurdering av metoksyfluran som et ikke narkotisk, hurtigvirkende og enkel å administrere førstelinjealternativ til smertelindrende behandling for traumesmerter.</p>
<p>Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M. & Bernard, S. (2007).</p> <p>Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane</p> <p><i>Emergency Medicine Australasia</i></p> <p>Australia</p>	<p>Prospektiv, observasjons studie.</p>	<p>Hensikten med studien var å undersøke effekt, sikkerhet og bruksprofil av metoksyfluran hos voksne.</p>	<p>Totalt 83 inkluderte pasienter (18 år og eldre).</p> <p>Studien varte i en 10 måneders periode mellom juni 2005 og mars 2006.</p> <p>Studien ble utført i Melbourne Metropolitan Ambulance Service hvor de utvalgte pasientene mottok metoksyfluran underveis til Box Hill Hospital ED.</p>	<p>Resultatet viste at bruk av metoksyfluran som smertestillende prehospitalt gav en betydelig reduksjon i smertepoeng de første fem minuttene etter baseline.</p> <p>Femten pasienter oppgav å få milde bivirkninger.</p> <p>Totalt 68 ambulanspersonell og 60 pasienter oppgav å være fornøyd med nivået</p>

				av analgesi gitt av metoksyfluran.
<p>Coffey, F., Dissmann, P., Mirza, K. & Lomax, M. (2016).</p> <p>STOP! a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain.</p> <p><i>Emergency Medicine Journal</i></p> <p>Storbritannia</p>	<p>Randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie.</p>	<p>Hensikten med studien var å evaluere den kortsiktige effekten og sikkerheten av metoksyfluran for behandling av akutte smerter hos pasienter som kom til akuttavdeling med mindre traumer.</p>	<p>Totalt 300 inkluderte pasienter (204 voksne og 96 ungdommer i alderen 12-17 år). Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten metoksyfluran eller placebo. Studien ble utørt i seks ulike akuttmottak i Storbritannia i perioden 5. august 2011 til 26 juli 2012.</p>	<p>Resultatet viste at metoksyfluran reduserte smertealvorlighetsgraden betydelig mer enn placebo. Dette gjaldt ved alle tidspunkter som ble testet. Metoksyfluran ble godt tolerert, og de bivirkningene som ble registrert var milde, gikk fort over og var som forventet i tråd med den farmakologiske virkningen.</p>
<p>Johnston, S., Wilkes, G. J., Thompson, J. A., Ziman, M. & Brightwell, R. (2010).</p> <p>Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service.</p> <p><i>Emergency Medicine Journal</i></p> <p>Australia</p>	<p>Retrospektiv observasjonsstudie.</p>	<p>Hensikten med studien var å analysere den smertestillende effekten av metoksyfluran, intranasal fentanyl eller begge deler, i tillegg til å analysere vitale endringer assosiert med bruk av disse medikamentene.</p>	<p>Av 14 232 tilgjengelige pasientomsorgsskjemaer hvor pasienter hadde mottatt metoksyfluran, intranasal fentanyl eller begge deler, ble 600 tilfeller, tilfeldig valgt per legemiddelgruppe. Av disse 1200 tilfeller hadde 1024 tilstrekkelig data for videre analyse. Av disse mottok 465 pasient metoksyfluran, 397 intranasal fentanyl, og 162 mottok begge deler.</p> <p>Studien ble utført av Western Australian Ambulance Service i perioden januar 2004 til februar 2006.</p>	<p>Resultatet viste at metoksyfluran og intranasal fentanyl var begge effektive smertestillende medikamenter. Metoksyfluran viste størst innledende reduksjon av smertepoeng, men intranasal fentanyl gav lenger smertelindrende effekt.</p> <p>De generelle effektene på vitale tegn så akseptable ut fem minutter etter bruk og etter ankomst sykehus, enten med legemiddelet alene eller i kombinasjon. Intranasal fentanyl gav større reduksjon av smertepoeng for pasienter med brystmerter, kvinner og pasient over 75 år.</p>

<p>Lim, K. J., Koh, Z. X., Ng, Y. Y., Fook-Chong, S., Ho, A. F. W., Doctor, N. E., Said, N. A. Z. M. & Ong, M. E. H. (2020).</p> <p>Comparison of inhalational methoxyflurane (Penthrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia.</p> <p><i>Singapore Medical Journal</i></p> <p>Singapore</p>	<p>Prospektiv klynge-randomisert crossover-studie.</p>	<p>Hensikten med studien var å sammenligne effekten av metoksyfluran og intramuskulær tramadol hos pasienter med akutte smerter prehospitalt. En annen hensikt var å sammenligne pasienttilfredshet og bivirkninger av disse to smertestillende medikamentene.</p>	<p>Totalt 369 pasienter over 16 år ble inkludert i denne studien. Pasientene ble fordelt i to grupper, 167 pasienter i metoksyflurangruppen og 176 pasienter i tramadolgruppen.</p> <p>Studien fant sted i Singapore nasjonale ambulansetjeneste over en 12 måneders periode. Studien startet i februar 2014 og crossover skjedde i august 2014.</p>	<p>Metoksyflurangruppen opplevde større smertestillende effekt og endring i Numeric Rating Scale, sammenlignet med tramadolgruppen.</p> <p>Metoksyfluran hadde også høyere tilfredshet hos paramedisinerne og pasientene. Det var flere pasienter i metoksyflurangruppen som rapportert om bivirkninger enn i tramadolgruppen.</p>
<p>Mercadante, S., Voza, A., Serra, S., Ruggiano, G., Carpinteri, G., Gangitano, G., Intelligente, F., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A., Soldi, A. & Fabbri, A. (2019).</p> <p>Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA).</p> <p><i>Advances in Therapy</i></p> <p>Italia</p>	<p>Randomisert kontrollert studie.</p>	<p>Hensikten med studien var å undersøke smertestillende effekt, praktisk og sikkerhet av metoksyfluran sammenlignet med standard smertestillende behandling for pasienter med akutte traumesmerter.</p>	<p>Totalt 272 (18 år>) inkluderte pasienter.</p> <p>Pasientene ble randomisert 135: 135 og mottok enten metoksyfluran eller standard smertestillende.</p> <p>Studien fant sted i perioden 8. februar 2018 til 8. februar 2019 i 15 italienske beredskapsenheter.</p>	<p>Metoksyfluran ga overlegen smertelindring hos pasient med moderat til alvorlig smerter, sammenlignet med standard smertestillende de først 10 minuttene.</p> <p>Den praktiske bruken av metoksyfluran ble vurdert som svært god av helsepersonellet.</p> <p>Det ble rapportert om flere bivirkninger hos pasienter som mottok metoksyfluran sammenlignet med pasienter som fikk standard behandling.</p>
<p>Middleton, P. M., Simpson, P. M., Sinclair, G., Dobbins, T.A., Math & Bendall, J.C. (2010). Effectiveness of Morphine, Fentanyl, and Methoxyflurane in the Prehospital Setting.</p> <p><i>Prehospital Emergency Care</i></p> <p>Australia</p>	<p>Retrospektiv komparativ studie.</p>	<p>Hensikten med denne studien var å sammenligne effektiviteten av intravenøs morfin, intranasal fentanyl og inhalert metoksyfluran som smertestillende midler til pasienter med</p>	<p>Totalt 52 046 pasienter i alderen 16 til 100 år ble inkludert i studien.</p> <p>Studie fant sted i ambulansetjenesten i New South Wales mellom 1. januar 2004 og 30. november 2006.</p>	<p>Alle de tre smertestillende legemidlene var effektive hos de fleste pasientene.</p> <p>Det var sterke bevis for at metoksyfluran var dårligere enn både morfin og fentanyl. Morfin var mer effektiv enn fentanyl.</p>

		moderat til alvorlig smerte.		Studien gav ingen bevis for at kombinasjonsanalgesi var bedre enn enten fentanyl eller morfin alene.
<p>Young, L., Bailey, G.P. & McKinlay, J.A.C. (2020). Service Evaluation of Methoxyflurane Versus Standard Care for Overall Management of Patients with Pain Due to Injury.</p> <p><i>Advances in Therapy.</i></p> <p>Storbritannia</p>	<p>Observasjon, kohortdefinert tjenesteevaluering</p>	<p>Hensikten med studien var å vurdere effekten/evaluere virkningen av å innføre inhalert metoksyfluran på voksne pasienter med smerter fra traumer, sammenlignet med standard behandling. Videre om dette ville ha innvirkning på blant annet tilførselskostnader og liggetid i akuttmottaket.</p>	<p>Totalt ble 79 pasienter inkludert i metoksyflurangruppen og 80 pasienter i standardomsorgsgruppen for sammenligning. Studien ble første gang gjennomført fra mai til november 2018 og fra mai og til juli 2019.</p> <p>Studien fant sted ved Emergency Department of St. Mary`s Hospital London.</p>	<p>Resultatet viste at gjennomsnittlig oppholdstid i akuttmottak ble redusert med 71 minutter hos de pasientene som fikk metoksyfluran sammenlignet med de pasientene som fikk standard behandling.</p> <p>Hos pasienter med skulderdislokasjon ble det en reduksjon på 183 minutter. Det ble ingen tidsreduksjon for pasienter med skader i underekstremitet, bekken eller hofter mellom de to behandlingsgruppene.</p> <p>Tjensteevalueringen konkluderte med at bruk av metoksyfluran hos voksne pasienter med traumesmerter ga effektiv smertelindring, reduserte oppholdstid i akuttmottak og kunne ha økonomiske fordeler.</p>

De tre temaene som presenteres under er de som fremheves som mest sentrale for oppgavens problemstilling.

3.2 Tema 1: Sammenligning av effekt

Seks av primærartiklene så på effekten av metoksyfluran sammenlignet med standard behandling (Borobia et al., 2019; Johnston et al., 2010; Lim et al., 2020; Mercadante et al., 2019; Middleton et al., 2010; Young et al., 2020).

I følge Borobia et al. (2019, s. 326) som var den første aktiv kontrollerte studien i Europa, viste metoksyfluran en overlegen effekt og virkningshastighet i forhold til standard smertelindrende. Studien til Mercadante et al. (2019, s. 3041) fant at metoksyfluran gav en overlegen smertelindring sammenlignet standard smertestillende i løpet av de første ti minuttene. Lim et al. (2020, s. 13) sin studie konkluderte med at metoksyfluran var bedre enn 50 mg intramuskulær tramadol når det gjaldt effektiv analgesi. Johnston et al. (2010, s. 58) sammenlignet og analyserte den smertestillende effekten av metoksyfluran og intranasal fentanyl, eller disse medikamentene i kombinasjon. Studien omhandlet prehospital behandling hos pasient med smerter i brystet, nyrer eller abdomen. Resultatene i Middleton et al. (2010, s. 439) sin studie viste at metoksyfluran hadde dårligere effekt enn både morfin og fentanyl. Young et al. (2020, s. 2520) fant i sin studie at de pasientene som fikk metoksyfluran reduserte liggetiden i akuttmottaket betydelig sammenlignet med de som fikk standard smertelindrende.

3.3 Tema 2: Bivirkninger

Seks studier så på bivirkninger og sikkerhetsprofilen ved bruk av metoksyfluran (Buntine et al., 2007; Coffey et al., 2016; Johnston et al., 2010; Lim et al., 2020; Mercadante et al., 2019; Young et al., 2020). I følge Buntine et al. (2007, s. 153) var de innrapporterte bivirkninger som ble registeret, verken uvanlige, livstruende eller langvarige. Både Coffey et al. (2016, s. 2028) og Young et al. (2020, s. 2521) belyste i sine studier at flertallet av alle registrerte bivirkninger var milde og forbigående og metoksyfluranbehandlingen ble generelt godt tolerert. Johnston et al. (2010, s. 57) analyserte endringer i fysiologiske parametere som, systolisk blodtrykk, puls og pustefrekvens. Bevissthetsnivå ble målt ved bruk av Glasgow Coma Scale (GCS). Studien viste minimale endringer av vitale parametere og bevissthetsnivå (GCS). Om en ser på Mercadante et al. (2019, s. 3042) sin studie, rapporterte de derimot om flere bivirkninger i metoksyflurangruppen sammenlignet med standard smertestillende

behandling, men at de fleste av disse bivirkningene var mindre og forbigående. Dette støttes av Lim et al. (2020, s. 10) sin studie, som fant at det var flere pasienter i metoksyflurangruppen enn i tramadolgruppen som opplevde bivirkninger.

3.4 Tema 3: Brukervennlighet

Åtte av studiene (Borobia, 2019; Buntine et al., 2007; Coffey et al., 2016; Johnston et al., 2010; Lim et al., 2020; Mercadante et al., 2019; Middleton et al., 2010; Young et al., 2020) så på brukervennligheten av metoksyfluran.

Buntine et al. (2007, s. 513) fant i sin studie at metoksyfluran som prehospitalt analgesi viste å være attraktiv da den var, bærbar, trygg og effektiv. Studien til Borobia et al. (2019, s. 325) viste også en høy behandlingstilfredshet. Tiden som krevdes for å administrere metoksyfluran, var minimal sammenlignet med standard smertelindrende behandling, og den opplevdes som enkel og bruke. Mercadante et al. (2019, s. 3042) viste også til fordeler som at pasienten selv kunne administrere behandlingen og kontrollere sitt eget nivå av analgesi. Det samme støttes av Coffey et al. (2016, s. 2029), Johnston et al. (2010, s. 62) og Middleton et al. (2010, s. 444) som mente at inhalert metoksyfluran var et velegnet og praktisk smertelindrende medikament til prehospitalt bruk. Dette grunnet sin brukervennlighet, mangel på vanedannende egenskaper, praktisk lagring, kort virkningstid og høy terapeutisk sikkerhetsprofil. Studien til Lim et al. (2020, s. 11) viste en høyere paramedisinsk og pasienttilfredshet ved bruk av metoksyfluran sammenlignet med tramadol. Ifølge Young et al. (2020, s. 2524) viste studien at tilgjengeligheten av metoksyfluran, sammenlignet med standard smertelindring reduserte liggetiden i akuttmottaket.

4 Diskusjon

Smertebehandling og valg av smertestillende medikamenter styres ofte av Verdens helseorganisasjons smertetrapp. Utilstrekkelig behandling og vurdering av smerter prehospitalt og i akuttmottak er fortsatt utfordrende (Young et al., 2020, s. 2512). For å svare på oppgavens problemstilling er det viktig å se på ulike tilnærminger som belyser effekt, sikkerhet og brukervennlighet ved bruk av metoksyfluran, sett opp mot standard smertestillende.

4.1 Sammenligning av effekt

Metoksyfluran ble først i 2015 godkjent i Europa for nødhjelp til bevisste voksne pasienter med traumeassosierte smerter (Borobia et al., 2019, s.316). I australske ambulanselovgivninger har metoksyfluran vært en viktig bærebjelke innen prehospital analgesi i flere tiår. De tre vanligste smertestillende legemidlene som brukes i ambulansetjenesten i Australia er morfin, fentanyl og metoksyfluran (Middleton et al., 2010, s. 439). Middleton et al. (2010) sin studie fant at metoksyfluran, til tross for god og effektiv smertelindring, var underlegen sammenlignet med morfin og fentanyl (s. 44). I motsetning til Middleton et al. (2010), viste fire andre studier som omhandlet samme temaet at metoksyfluran var overlegen sammenlignet med standard smertestillende behandling (Borobia et al., 2019; Lim et al., 2020; Mercadante et al., 2019; Young et al., 2019).

Borobia et al. (2019) så i sin studie at reduksjon av smerteintensiteten var overlegen ved bruk av metoksyfluran, enn ved bruk av en rekke andre smertestillende medikamenter, med dokumentert effekt på tre til fem minutter fra baseline (s. 325). Målingene som ble utført, viste reduksjon i smerteintensitet uavhengig av smerteintensiteten ved baseline og ble målt med Numeric Rating Scale fra 4 til < 7, eller smerter på Numeric Rating Score > 7 (Borobia et al., 2019, s. 319). Mercadante et al. (2019) sin studie viste en overlegen smertelindring i metoksyflurangruppen sammenlignet med de pasientene som mottok morfin intravenøst de første ti minuttene (s. 3043). Mediantiden i studien til Mercadante et al. (2019) viste smertelindring på ni minutter i gruppen som mottok metoksyfluran, sammenlignet med femten minutter for de som fikk standard smertestillende behandling (s. 3041). Videre gav

denne studien resultater som støtter den signifikante trenden til fordel for metoksyfluran uavhengig av skadetypen, med noe større effekt i kontusjoner og dislokasjoner enn ved bruddskader, som klinisk forventet (s. 3039). Studien til Johnston et al. (2010) omhandlet pasienter med smerter i brystet, nyrer eller abdomen (s. 58). Metoksyfluran hadde større smertereduksjon de første fem minuttene etter påbegynt behandling, mens intranasal fentanyl hadde lengre effekt (s. 57). Det var ingen klinisk fordel i smertepoeng hos pasienter som fikk metoksyfluran og intranasal fentanyl i kombinasjon (s. 62). Både metoksyfluran og intranasal fentanyl gav effektiv analgesi, men intranasal fentanyl gav større reduksjon av smertepoeng til pasientgruppen med brystmerter, eldre over 75 år og kvinner. Hos disse pasientene fant studien at metoksyfluran var ineffektiv til sammenligning. Det påpekes at antallet pasienter i disse gruppene var få, slik at resultatet bør tolkes forsiktig (s. 60) Det er samtidig viktig å bemerke at pasientene i denne studien led av smerter i indre organer og derfor kan det være fysiologiske forskjeller, sammenlignet med traumerelaterte smerter. Dette kan ha hatt innvirkning på effekten av de smertestillende medikamentene og dermed utgjort en forskjell i vurdering av smertepoeng (s. 60-61).

Et interessant funn i studien til Young et al. (2020), var at liggetiden i akuttmottaket til de pasientene som mottok metoksyfluran ble redusert med ca. 71 minutter, sammenlignet med de som mottok standard smertestillende (s. 2520). Studien viste i tillegg en betydelig reduksjon av smerter hos pasienter med skulderdislokasjon som fikk metoksyfluran, hvor reduksjonen var på omtrent tre timer, noe som var høyere enn forventet (s. 2523). Studien til Lim et al. (2020) konkluderte med at pasientene som mottok metoksyfluran opplevde større smertestillende effekt, sammenlignet med de som mottok intramuskulær tramadol, s. 13.

4.2 Bivirkninger

Historisk sett har det vært bekymring angående bruken av metoksyfluran i forhold til nyretoksisitet. Dette ble riktignok rapportert etter betydelig høyere doser med dyp metoksyflurananestesi. Klinisk erfaring hevder at lave doser ikke er forbundet med risiko for bivirkninger i nyrene (Coffey et al., 2016, s. 2013). En rekke av studiene viste at det ofte ble rapportert om ulike milde og forbigående bivirkninger (Buntine et al., 2007; Coffey et al.,

2016; Johnston et al., 2010; Lim et al., 2020; Mercadante et al., 2019; Young et al., 2020). Ifølge Johnston et al. (2010) sin studie, fant de ingen indikasjon for at bruk av metoksyfluran var forbundet med ugunstige fysiologiske effekter. For pasienter med brystmerter forårsaket ikke metoksyfluran respirasjonsdepresjon eller uønsket pulsending. Endringer av Glasgow Coma Scale viste seg å være ubetydelige (s. 59-60). Buntine et al. (2007) brukte i sin studie Ramsey- sedation score, et måleverktøy for å skåre pasientens sedasjonsnivå (s. 511). I denne studien ble totalt 16 mindre pasientbivirkninger rapportert etter bruk av metoksyfluran. De bivirkningene som ble rapportert var kvalme, svimmelhet, eufori, hallusinasjoner, halsvondt, nummenhet i lepper og hodepine (s. 512). Kun to av pasientene skåret > 3 på Ramsey-sedation score, men begge reagerte raskt da inhalatoren med metoksyfluran ble fjernet (s. 513). Basert på denne erfaringen, sammen med de kjente farmakodynamiske egenskapene til metoksyfluran, konkluderte Buntine et al. (2007) at medikamentet lett kunne reverseres dersom det skulle oppstå luftveisproblematikk. Samtidig påpekte studien, at selv med flittig registrering av bivirkninger og med tanke på prøvestørrelsen, var det liten sannsynlighet for å fange opp sjeldne og muligens livstruende hendelser, som for eksempel bivirkninger i luftveiene (s. 513-514). Coffey et al. (2016) registrerte bivirkninger fra 62,7 % av pasientene som mottok metoksyfluran (s. 2022). Også i dette studie var svimmelhet og hodepine de vanligste bivirkningene som ble rapportert. Alle innrapporterte bivirkninger var milde og forbigående. Ingen av pasientene som ble med i denne studien avbrøt bruken av metoksyfluran på grunn av bivirkninger (s. 2028). I studien til Mercadante et al. (2019) derimot, avbrøt åtte pasienter behandlingen grunnet bivirkninger (s. 3041). Bivirkningene i dette studie var også milde og gikk raskt over. Videre fant studien at det var en høyere andel pasienter som fikk bivirkninger i metoksyflurangruppen enn gruppen som fikk standard smertestillende behandling (s. 3042). Lignende resultater kan en se i Lim et al. (2020) sin studie, hvor pasienter som mottok metoksyfluran opplevde hyppigere bivirkninger enn de pasientene som mottok intramuskulær tramadol. De vanligste bivirkningene som ble rapportert inn var døsighet og hodepine (s. 9 -10).

4.3 Brukervennlighet

Med tanke på at inhalatoren med metoksyfluran er liten, lett å bære og at pasienten kan administrere sin egen analgesi, gjør at den har klare praktiske fordeler i forhold til andre smertestillende medikamenter, som for eksempel lystgass (Coffey et al., 2016, s. 2014). Buntine et al. (2007) mente at bruk av lystgass krevde en stor sylinder og som ofte ble forbundet med luftforurensning når den, for eksempel ble brukt inne i en ambulanse (s.513). Studien til Middleton et al. (2010) hevdet at metoksyfluran også kunne ha potensiale for miljøeksponering dersom den ble brukt i trange rom, som for eksempel i en ambulanse (s. 444). En annen ulempe denne studien trakk frem var medikamentets sterke, distinkte lukt (Middleton et al., 2010, s. 444). Coffey et al. (2014) mente at metoksyfluran hadde nyttige egenskaper med tanke på at medikamentet krever mindre pasientovervåkning enn når det gis opioider. Den forstyrrer heller ikke andre smertestillende legemidler og begrenser derfor ikke andre behandlingsvalg. Disse egenskapene gjør den egnet som et brodannende smertestillende legemiddel, eller for pasienter der intravenøs tilgang er vanskelig eller upraktisk. Medikamentet kan også være et alternativ til pasienter med kontraindikasjoner eller intoleranse mot andre smertestillende medisiner, inkludert opioider (s. 2014). Dette støttes av studien til Buntine et al. (2007) som så på tryggheten og brukervennligheten ved administrering av metoksyfluran og at intravenøs opiatadministrering krever lenger forberedelse på skadestedet, mer observasjon, og spesifikk opplæring hos helsepersonell (s. 512). Studien til Lim et al. (2020) så også fordeler ved bruk av inhalert metoksyfluran sammenlignet med tramadol injeksjoner, som tok lenger tid å administrere (s. 13). I Singapore hvor studien til Lim et al. (2020) ble utført, er gjennomsnittlig transport til sykehus mindre enn 20 minutter. Studien understreket derfor behovet for et praktisk medikament og påpekte fordeler for å ta i bruk metoksyfluran, da den var enkel å administrere og ga effektiv analgesi (s. 12). Royal College of Emergency Medicine hadde som mål å gi smertelindrende behandling innen 20 minutter etter ankomst til pasienter med smerter, men at dette ofte viste seg å være vanskelig å gjennomføre. Ventetider for triagering, for få ansatte på jobb, overfylte akuttmottak, tiden det tok før en fikk intravenøs tilgang og de forberedelser som krevdes for administrering av opioider nevnes som mulige faktorer for at smertelindring ikke ble gjennomført (Young et al., 2020, s. 2523 -2524). Studien til Mercadante et al. (2019) mente at inhalert metoksyfluran kunne være mindre stressende for pasienten enn ved

intravenøs administrering. Det faktum at metoksyfluran var et praktisk legemiddel til bruk prehospitalt og at pasienter selv kunne administrere behandlingen og kontrollerer sitt eget nivå av analgesi, ble en klar fordel for intravenøse behandlinger (s. 3042).

5 Konklusjon

Med bakgrunn i de inkluderte artiklene ser en at metoksyfluran er et hurtigvirkende og brukervennlig medikament som ikke begrenser påfølgende behandlingsalternativer. En klar fordel som forskningen trakk fram, var at metoksyfluran virker raskt, blir ikke begrenset av tids- eller ressursbegrensninger og er enkel å administrere for pasienten og helsearbeiderne. Ulempen ved bruk i små rom kan være medikamentenes potensiale for miljøforurensning. I situasjoner som krever transport av pasienten, hvor parenteral tilgang ikke anses nødvendig, vil bruk av metoksyfluran egne seg godt. Metoksyfluran kan også være et brodannende legemiddel, prehospitalt og i akuttmottak. Bivirkningene som ble rapportert inn i de ulike studiene var relativt milde og forbigående. Mange pasienter og paramedisinerne var fornøyde med effekten og hentydet at de ønsket å bruke medikamentet igjen. Legemiddelet var enkel å administrere, bærbart, ikke invasiv, ikke narkotisk og pasienten kunne selv håndtere sitt behov for analgesi. Bruk av metoksyfluran viste også reduksjon i liggetiden i akuttmottak og dermed bedre pasientflyt. For at metoksyfluran skal kunne få en tydelig og definert rolle i akuttmiljøet, er det fortsatt behov for ytterligere forskning og erfaring av metoksyfluran, sammenlignet med standard smertestillende.

Litteraturliste

- Borobia, A. M., Collado, S. G., Cardona, C. C., Pueyo, R. C., Alonso, C. F., Torres, I. P., González, M. C., Casal Codesido, J. R., Betegón, M. A., Barcelá, L. A., Andicoechea, A. O., Testa, A. F., Colina, J. T., Dorribo, A. C., Del Arco Galán, C., Martínez Ávila, J. C., Lugilde, S.T. & Carcas Sansuán, A. J. (2019). Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Annals of Emergency Medicine* 75(3), 315-328.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.028>
- Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M. & Bernard, S. (2007). Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. *Emergency Medicine Australasia*, (19), 509-514.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2007.01017.x>
- Coffey, F., Dissmann, P., Mirza, K. & Lomax, M. (2016) Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!). *Advances in Therapy*, 33(11), 2012–2031. <http://doi.org/10.1007/s12325-016-0405-72016>
- Drageset, S. & Ellingsen, S. (2009). Forståelse av kvantitativ helseforskning - en introduksjon og oversikt. *Nordisk Tidsskrift for Helseforskning* 5(2), s. 100.
<https://doi.org/10.7557/14.244>
- Helsebiblioteket (2016, 03. juni). *Sjekklistor: Sjekklistor for å lære å øve på kritisk vurdering*. Helsebiblioteket.no. <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>
- Helsebiblioteket (2016, 03. juni). *Systematisk oversikt*. Helsebiblioteket.no. <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
- Helsebiblioteket (2016, 06. juni). *Søketeknikker*. Helsebiblioteket.no. <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/soketeknikker>
- Helsebiblioteket. (2018, 19. februar). «MeSH på norsk» i Helsebiblioteket – verktøy for gode søkeord og treffsikre artikkelsøk. Helsebiblioteket.no.

<https://www.helsebiblioteket.no/legemidler/aktuelt/mesh-pa-norsk-i-helsebiblioteket-verktoy-for-gode-sokeord-og-treffer-sikre-artikkelsok>

Hernæs, N. (2020, 22. august). *Smerte er definert på nytt*. Sykepleien.

<https://sykepleien.no/2020/08/smerte-er-definert-pa-nytt>

Johnston, S., Wilkes, G. J., Thompson, J. A., Ziman, M. & Brightwell, R. (2010). Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service. *Emergency Medicine Journal*, 2011(28), 57-63.

<https://doi.org/10.1136/emj.2009.078717>

Lim, K. J., Koh, Z. X., Ng, Y. Y., Fook-Chong, S., Ho, A. F. W., Doctor, N. E., Said, N. A. Z. M. & Ong, M. E. H. (2020). Comparison of inhalational methoxyflurane (Penthrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. *Singapore Medical Journal*.

<https://doi.org/10.11622/smedj.2020035>

Maschmann, C. & Jacobsson Bouchy, M.L. (2017). Akutte smerter, vurdering og behandling. T. Callesen, C. Backer Mogensen, D. Brun Petersen & K. Antonsen (Red.), *Den akutte patient*. (3. utg., s. 333- 344). Munksgaard.

Mercadante, S., Voza, A., Serra, S., Ruggiano, G., Carpinteri, G., Gangitano, G., Intelligente, F., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A., Soldi, A. & Fabbri, A. (2019). Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Advances in Therapy*, 2019(36), 3030-3046. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01055-9>

Middleton, P. M., Simpson, P. M., Sinclair, G., Dobbins, T.A., Math & Bendall, J.C. (2010). Effectiveness of Morphine, Fentanyl, and Methoxyflurane in the Prehospital Setting. *Prehospital Emergency Care* 14(4), 439-447.

<https://doi.org/10.3109/10903127.2010.497896>

Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V. & Reinart, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert!: En arbeidsbok* (utg. 2). Akribe.

Relis (2017, 14. november). *Hopping i smertetrappa*. RELIS, Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell. Hentet 13.02.2021 fra

https://relis.no/sporsmal_og_svar/5-5000?source=relisdb

Søk & Skriv. (2020, 13. november). *IMRaD-modellen*. Søk & Skriv.

<https://sokogskriv.no/skriving/imrad-modellen.html#diskusjon>

Thidemann, I.-J. (2015). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter: Den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving*. Universitetsforlaget.

Ursin, L. (2020, 21. mars). *Forskningsetikk (medisin og helsefag)*. Store medisinske leksikon.

<https://sml.snl.no/forskningsetikk - medisin og helsefag>

VID vitenskapelige høyskole. (u.å.). *Databaser og netressurser*. Hentet 2. februar 2021.

<https://www.vid.no/bibliotek/databaser-og-netressurser/>

Young, L., Bailey, G.P. & McKinlay, J.A.C. (2020). Service Evaluation of Methoxyflurane Versus Standard Care for Overall Management of Patients with Pain Due to Injury. *Advances in Therapy*, 2020(37), 2520–2527. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01294-1>

Aasen, S. E. (2020, 3. januar). Medisinske og helsefaglige termer på norsk og engelsk: Helsebibloteket.no i Folkehelseinstituttet ha oversatt MeSH (Medical Subject Headings) til norsk. I M. Holtermann (Red.), *Helsebibloteket.no*.

<https://www.helsebibloteket.no/om-oss/artikkelarkiv/mesh-medical-subject-headings-pa-norsk-og-engelsk>

Vedlegg

Vedlegg 1: PICO- skjema

AND →	P	I	C	O
OR ↓	Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Norske ord	Pasienter med moderate til sterke smerter prehospitalt	Bruk av inhalert Pentrox/ metoksyfluran	Sammenliknet med dagens anbefalte smertestillende	Effektiv analgesi/optimal smertelindring
Engelske ord	Patients with acute pain prehospital	Penthrox Methoxyflurane		Analgesi
Engelske Mesh-terms (emneord)	Prehospital Emergency care	Methoxyflurane		Analgesi Pain management Pain relief

Vedlegg 2: Søkehistorikk

Database/ Søkemotor/ nettsted	Søk nr.	Søkeord/ Emneord/ søkekombinasjoner	Antall treff	Kommentarer til søket/treffliste (fyll ut etter behov, kommenter gjerne kombinasjonene)
CINAHL 28/12-20	1	pentrox	18	
	2	pentrox AND prehospital	4	
	3	pentrox OR methoxyflurane AND prehospital	32	
	4	pentrox OR methoxyflurane AND emergency department	29	Artikkel 6, 9, 13 og 18 ble valgt.
Medline 29/12-20	1	Methoxyflurane	2055	For stort søk.
	2	((emergency department and pentrox) or methoxyflurane)	2357	For stort søk. Avgrenses til engelskspråklig, tidsrom 2005 – 2021 og alle voksne over 19 år.
	3	((emergency department and pentrox) or methoxyflurane)	32	Flere aktuelle artikler fra tidligere søk i CINHAL. Artikkel 27, 28 og 31 ble valgt.
PubMed 12/04-21	1	methoxyflurane	543	For stort søk.
	2	methoxyflurane	82	Begrenset til artikler fra 2013-2021. Artikkel 15 ble valgt.

Vedlegg 3: Kvalitetsvurdering av inkluderte artiklene

Nr	Forfatter og anvendt sjekkliste	1	2	3	4	5	6		8	9	10	11	12	Kvalitet
1	Borobia et al. (2019). RCT	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J		Høy
2	Buntine et al. (2007). Prospektiv, observasjons studie	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J		Høy
3	Coffey et al. (2014). Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J		Høy
4	Johnston et al. (2010). Retrospektiv observasjonsstudie	J	J	J	J	U	J	U	J	J	J	J		Høy
5	Lim et al. (2020). Prospektiv klynge-randomisert crossover studie	J	J	J	J	J	J	J	U	J	J	J		Høy
6	Mercadante et al. (2019). RCT	J	J	J	N	U	J	J	J	J	J	J		Høy
7	Middleton et al. (2010). Retrospektiv komparativ studie	J	J	J	J	U	U	J	J	U	J	J	J	Moderat
8	Young et al. (2020). Observasjon, kohortdefinert tjenesteevaluering	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J		Høy

U= uavklart, J= ja, N= nei