

UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige Fakultet 2017

En kartlegging av rutiner og praksis for postoperativ administrasjon av opioider ved et norsk universitetssykehus

- med fokus på pasientsikkerhet

Karoline Kolås Andersen

MED-3950 Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin Kull 2012

Hovedveileder: Professor Gunnvald Kvarstein

Biveileder: Avdelingsoverlege Aslak Johansen



Forord

Alle medisinstudenter ved Universitetet i Tromsø skal etter 5. studieår levere en masteroppgave om et valgfritt medisinsk tema. Prosjektbeskrivelsen skal leveres høsten på 4. studieår og oppgaven skrives i løpet av 14 uker som er satt av til prosjektet på 5. studieår.

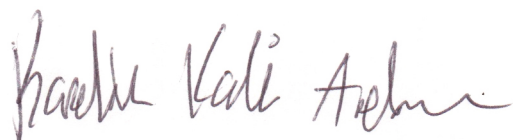
Inspirasjon til valg av oppgave og problemstilling fikk jeg da jeg deltok på Stiftelsen BEST sin sommercamp for medisinstudenter i 2015. Der holdt Tone Høivik, anestesilege ved Haukeland Universitetssykehus, et foredrag om pasientsikkerhet knyttet til smertehandling med opioider. Jeg ble nysgjerrig på hvilke rutiner knyttet til postoperativ smertebehandling som fantes ved UNN og om pasientsikkerheten var ivaretatt med tanke på risiko for overdosering og respirasjonsdepresjon. Valg av problemstilling falt på dette.

Prosjektet ble et kvalitetsstudium av UNN Tromsø, hvor studiepopulasjonen ble pasienter innlagt for operasjon og som har blitt smertebehandlet med opioider i den postoperative perioden. Formålet var å kartlegge hva som er nåværende praksis og rutiner for opioidadministrasjon for postoperative pasienter ved UNN Tromsø, og vurdere om dagens praksis ivaretar pasientsikkerheten tilstrekkelig med tanke på risikoen for overdosering og respirasjonsdepresjon.

Høsten på 4. studieår ble brukt til å lese meg opp på relevant litteratur som dannet basis for videre arbeid, og å skrive bakgrunn til oppgaven. Våren ble brukt til å utvikle datamatriksen. Alle søknader ble sendt og godkjent før innsamling av data startet sommeren 2016. Datasettet ble ferdig i løpet av sommeren og analyser utført tidlig på høsten. Arbeidet med å skrive oppgaven har blitt gjort i løpet av praksisåret og oppgaven sto ferdig mai 2017.

Jeg ønsker å rette en stor takk til veiledere Gunnvald Kvarstein og Aslak Johansen for tett oppfølging og god veiledning underveis i hele prosessen. Særlig takk for interessen og entusiasmen som er vist til prosjektet fra begynnelsen av.

21.mai 2017



Karoline Kolås Andersen

Forord	2
Sammendrag	4
<i>Bakgrunn</i>	4
<i>Formål</i>	4
<i>Materiale og metode</i>	4
<i>Resultater</i>	4
<i>Konklusjon</i>	5
Innledning	1
<i>Bakgrunn</i>	1
<i>Definisjon av respirasjonsdepresjon</i>	1
<i>Patofysiologi: Opioiders virkning på respirasjon</i>	1
<i>Risikofaktorer for opioidindusert respirasjonsdepresjon</i>	4
<i>Behandling av postoperativ smerte</i>	5
<i>Valg av medikament og administrasjonsvei for opioider</i>	6
<i>Monitorering</i>	8
Formål	14
Materiale og metode	14
<i>Studiedesign</i>	14
<i>Studiepopulasjon</i>	14
<i>Datahøsting</i>	15
<i>Statistikk</i>	15
<i>Risikofaktorer</i>	15
<i>Administrasjonsveier</i>	16
<i>Total dose opioider</i>	16
<i>Smertebehandling og smertevurdering</i>	17
<i>Sedasjon</i>	17
<i>Respirasjon</i>	18
<i>Respirasjonsdepresjon</i>	18
Resultater	19
<i>Observasjonstid, studiepopulasjon og risikofaktorer</i>	19
<i>Respirasjonsdepresjon</i>	20
<i>Forordning og administrering av opioider</i>	20
<i>Rutiner for overåkning</i>	22
Diskusjon	24
<i>Respirasjonsdepresjon</i>	24
<i>Administrering av opioider</i>	24
<i>Administrasjonsveier</i>	25
<i>Smertevurdering</i>	25
<i>Overvåkning av sedasjon</i>	26
<i>Overvåkning av respirasjon</i>	27
<i>Potensiale for utarbeiding av rutiner</i>	27
<i>Feilkilder og svakheter ved oppgaven</i>	28
Konklusjon	28
Referanseliste	30
Vedlegg	34

Sammendrag

Bakgrunn

Respirasjonsdepresjon er den mest alvorlige bivirkningen av opioider og utgjør et aktuelt problem etter kirurgi. Klinisk betydningsfull respirasjonsdepresjon vil kunne forhindres dersom man på forhånd indentifiserer risikofaktorer, individualiserer smertebehandlingen og monitorerer pasientens respirasjons- og sedasjonsstatus.

Formål

Undersøkelsen har hatt som mål; 1) å kartlegge hva som er nåværende praksis og rutiner for opioidadministrasjon for postoperative pasienter ved UNN Tromsø, 2) å vurdere om dagens praksis ivaretar pasientsikkerheten tilstrekkelig med tanke på risikoen for overdosering og respirasjonsdepresjon.

Materiale og metode

Prosjektet er en tverrsnittsundersøkelse av 200 pasienter innlagt for operasjon ved UNN Tromsø. Data er samlet fra tre ulike kirurgiske sengeposter, samt fra oppvåkingsavdelingen retrospektivt. Variabler som er undersøkt, er knyttet til rutiner for smertebehandling og administrasjon av opioider, risikofaktorer for respirasjonsdepresjon, og rutiner for overvåkning av pasienter som mottar opioider som ledd i postoperativ smertebehandling.

Resultater

Av de inkluderte pasientene utviklet 1% en behandlingstrengende respirasjonsdepresjon som følge av opioidbehandlingen. Gjennomsnittlig mengde opioider gitt per døgn svarte til 55,5 mg peroral morfin mens maksimaldosen var 308,6 mg morfin. Intravenøs administrasjon av opioider var den mest brukte administrasjonsveien, fulgt av peroral administrasjon. Av pasientene fikk 99% multimodal smertebehandling. Oppvåkningen hadde i større grad enn sengepostene en systematisk vurdering av smerten. På oppvåkningen ble smerteintensitet som oftest vurdert kvantitativt, men på sengepostene som oftest kvalitativt. Både på oppvåkning og sengepost ble sedasjon vurdert kvalitativt og uten systematisk vurdering i relasjon til opioidbehandlingen. Personellet ved oppvåkningen foretok systematisk vurdering

av respirasjonsfunksjonen, mens på sengepostene ble respirasjonsfunksjonen i langt mindre grad vurdert.

Konklusjon

Generelt er det et forbedringspotensiale i rutiner og praksis for opioidadministrasjon for postoperative pasienter ved UNN Tromsø. På oppvåkningen var overvåkningen av pasientene adekvat til å kunne fange opp pasienter overdosert av opioider. Graden av overvåkningen på vanlige sengeposter innebærer en risiko for at opioidindusert respirasjonsdepresjon kan bli oversett. Utvikling av egen retningslinje for overvåking av pasienter som mottar opioider postoperativt kan bidra til å ivareta pasientsikkerheten samt sørge for god smertebehandling.

Innledning

Bakgrunn

Respirasjonsdepresjon er den mest alvorlige bivirkningen av opioider og utgjør et aktuelt problem etter kirurgi. Et søk på Google viser at ni pasienter ved norske helseinstitusjoner har mistet livet siden 2001 etter overdosering av opioider administrert av helsepersonell ¹ (1-8). I tre av tilfellene var opioider gitt som ledd i postoperativ smertebehandling. Man kan ikke utelukke at det finnes tilfeller som ikke har nådd medienes søkelys. Klinisk betydningsfull respirasjonsdepresjon vil ofte kunne forhindres dersom man på forhånd indentifiserer risikofaktorer, individualiserer smertebehandlingen og monitorerer pasientens respirasjons- og sedasjonsstatus (9).

Definisjon av respirasjonsdepresjon

Foreløpig mangler det en konsensus om kriteriene for å definere respirasjonsdepresjon. Det benyttes ulike grenseverdier for respirasjonshfrekvens, mens enkelte studier knytter definisjonen til oksygen-desaturasjon, hyperkapni eller til behov for administrasjon av nalokson (10). Av de ulike definisjonene er «reduert respirasjonshfrekvens» mest brukt, med en grenseverdi <10 eller <8 åndedrag per minutt (10). For oksygen-desaturasjon er gjerne grenseverdien SaO₂ <90% og for hyperkapni PaCO₂ >6,5kPa (10).

Insidenstillene varierer stort basert på hvilken definisjon man benytter. I en litteraturgjennomgang av til sammen 165 artikler fant man insidens av respirasjonsdepresjon på 0,3% om man benyttet behov for nalokson som definisjon, 1,1% ved hypoventilasjon, 3,3% ved hyperkapni og 17,0% ved oksygen-desaturasjon (10).

Patofysiologi: Opioiders virkning på respirasjon

Opioiders effekter og bivirkninger

Opioider utøver de viktigste effektene gjennom binding til opioidreseptorer. Opioidreseptorer er spredt i det sentrale og perifere nervevev, og påvirker smerte,

¹ Søketråder: "overdose morfin døde" og "døde morfin sykepleier".

respirasjonsfrekvens, stressrespons, appetitt og temperaturregulering (11). Det finnes fire ulike klasser opioidreseptorer, μ -, κ -, δ - og ORL1-reseptor. Alle opioidanalgetika tilgjengelig i Norge er μ -reseptoragonister, men binder til reseptoren med ulik affinitet. De kan samtidig binde til de andre opioidreseptorene enten som agonister eller antagonist. Aktivering av μ -reseptor kan føre til analgesi, sedasjon, respirasjonsdepresjon, redusert sekresjon og peristaltikk i gastrointestinaltraktus, kvalme, urinretensjon, senket blodtrykk og påvirkning av immunforsvaret, men effektene inntreffer ved ulik dosering og etter ulike tidspunkt, og det er store individuelle variasjoner (12). I medisin er det som oftest den smertelindrende effekten av opioider man ønsker, men bivirkningene vil i mange tilfeller forekomme også innenfor de doser som anvendes for analgesi. Sedasjon kan inntreffe på lavere opioiddoser enn respirasjonsdepresjon og er en sensitiv indikator for forestående respirasjonsdepresjon (13).

Opioiders effekt på respirasjonssentrene i hjernestammen

Respirasjonen styres hovedsakelig av respirasjonssentrene i hjernestammen. Disse er igjen under påvirkning av perifere og sentrale kjemoreseptorer, viljestyrte signaler fra cortex cerebri og andre områder i hjernestammen som styrer autonome funksjoner. (11). Eksempelvis sitter selve rytmegeneratoren som styrer frekvensen i medulla oblongata, mens rytmen blir sterkt påvirket av nerveimpulser fra pons (14).

Det er veldokumentert at respirasjonsfrekvensen senkes av opioider (15-17). Frekvensen er det aspektet ved respirasjonen som er mest sensitivt for opioider, og man kan se endringer i respirasjonsfrekvens på selv lavere opioiddoser før det skjer endring i tidalvolumet (11). I dyreforsøk har man senket respirasjonsfrekvensen ved å injisere en μ -reseptoragonist i visse deler av respirasjonssenteret i medulla oblongata (18, 19). Når man injiserte i flere områder av respirasjonssenteret førte dette ikke bare til senket respirasjonsfrekvens, men også til flere endringer i respirasjonsmønsteret med bortfall av enkelte inspirasjoner (19). Opioider kan derfor ikke bare gi redusert respirasjonsfrekvens, men også føre til uregelmessig respirasjon.

Opioiders effekt på sentrale og perifere kjemoreseptorer

De sentrale kjemoreseptorene sitter i hjernestammen og er sensitive for svingninger i pH i cerebrospinalvæsken (CSV). Blod-hjernebarrieren er permeabel for

CO₂, som i CSV omdannes til H⁺ og HCO₃⁻ ved hjelp av enzymet karbonsyre anhydrase. Økt partialtrykk av CO₂ vil dermed gi redusert pH i CSV og føre til økning i ventilasjon (14).

Til de perifere kjemoreseptorene regnes carotislegemene og aortalegemene, men carotislegemene har størst betydning. De er lokalisert til bifurkaturen i a. carotis communis, er følsomme for små endringer i pO₂ og [H⁺] i blodet og aktiveres især av nedsatt pO₂, hvilket stimulerer ventilasjonen. Signalene går via n. glossopharyngeus til respirasjonssentrene i hjernestammen (14).

Målinger av ulike respirasjonsvariabler viser at opioider under spontan respirasjon fører til en reduksjon i ventilatorisk minuttvolum og en økning i endetidal CO₂ (15-17). Normalt, ville økning i endetidal CO₂ og økt partialtrykk av CO₂ gi en reflektorisk økning i ventilasjon. Opioider gir en hemming av den reflektoriske responsen på økt CO₂ i de sentrale kjemoreseptorene (16, 17, 20-23). Dette fører til at ventilatorisk minuttvolum ikke øker i samme grad ved økt pCO₂ under påvirkning av opioider.

Opioider hemmer også responsen på hypoksi i de perifere kjemoreseptorene (24-29). Altså er de to viktigste kjemiske refleksene som øker ventilasjonen ved respirasjonssvikt kompromittert under påvirkning av opioider.

Opioiders effekt på søvn og søvnmønster

Flere studier har vist en tendens til at opioider kan forstyrre søvnmønsteret på mennesker. En liten studie med 12 sovende pasienter viste at peroral administrering av 4 mg hydromorfon økte frekvensen av apnéperioder, men økningen var ikke statistisk signifikant (30). En studie med 7 deltakere viste imidlertid signifikante endringer i søvnmønsteret etter intravenøs administrasjon av morfin, med reduksjon i søvnstadie 3, 4 og REM-søvn og økning i søvnstadie 2 (31). Det er også vist at pasienter som bruker fast metadon, har høyere andel av sentral søvnapné enn friske kontroller (32). Disse funnene peker i retning av at pasienter er mer utsatt for opioid-indusert respirasjonsdepresjon under søvn, også etter langtids behandling (33). For klinikerer kan det være vanskelig å skille mellom naturlig søvn og sedasjon forårsaket av opioider. Pasienter som har fått opioid og tilsynelatende sover, bør derfor overvåkes mer intensivt.

Samspeilet mellom opioider og smerte og effekten på respirasjonen

Smerte stimulerer respirasjonen (34, 35), men det er få kliniske undersøkelser som har studert interaksjonen mellom smerte og opioider når det gjelder effekten på respirasjonen. Morfin gir respirasjonsdepresjon hos smertefrie pasienter i doser som normalt brukes i postoperativ smertebehandling (36), men erfaringsbasert kunnskap tyder på at toleransen av opioider for respiratoriske bivirkninger er høyere når pasienten har smerter. En kasuistikk med to kreftpasienter, behandlet med høye doser opioider over lengre tid, viste alvorlig respirasjonsdepresjon da de fortsatte på samme dosering etter at smerten var lindret med andre metoder (37). En klinisk studie med ti pasienter viste at økt smerteintensitet motvirker den respirasjonsdempende effekten av morfin (35). Slike resultater antyder at pasienter som er tilfredsstillende smertestilt, er mer utsatt for respirasjonsdepresjon enn pasienter som fremdeles har smerter, uavhengig av den totale opioiddosen. Derfor er det vesentlig å vurdere en nedtrapping av opioiddosen når pasienten angir god smertelindring.

Risikofaktorer for opioidindusert respirasjonsdepresjon

Risikofaktorer for respirasjonsdepresjon av postoperativ opioidanalgesi kan deles inn i de *pasientrelaterte* og *behandlingsrelaterte*.

Pasientrelaterte risikofaktorer gjør pasienten mer utsatt for utilsiktet opioidindusert sedasjon og respirasjonsdepresjon (38). En «systematic review» foreslår en sjekklister over mulige risikofaktorer som kan predisponere for opioidindusert respirasjonsdepresjon, men påpeker at det ikke er tilstrekkelig evidens for å kunne utvikle retningslinjer for klinisk bruk av pasientrelaterte risikofaktorer (38). I listen over risikofaktorer inngår høy alder (>55år), fedme (BMI >30), søvnapné syndrom, nedsatt nyre-, lunge-, lever- og hjertefunksjon, røyking, ASA-score 3-5, behov for økte opioiddoser, opioidnaivitet og opioidtoleranse. En retrospektiv kasus-kontroll-studie med 62 pasienter som hadde utviklet respirasjonsdepresjon, viste at alder >65 år, KOLS og pasienter med mer enn én sykdom som rammer hjerte, lunge, nyrer eller lever hadde større risiko for postoperativ respirasjonsdepresjon (39). En samlet vurdering av pasientens individuelle risikofaktorer er derfor viktig når man skal dosere opioider. Det er utviklet et skjema hvor ulike pre-operative karakteristika ved pasienten kan predikere om de vil få sterke postoperative smerter (40). Et slikt verktøy er nyttig i klinikken

fordi man kan forutse et stort behov for opioider og allerede pre-operativt planlegge opioidsparende smertebehandling, eksempelvis regional- eller ledningsanestesi.

Behandlingsrelaterte risikofaktorer er ikke knyttet til pasientkarakteristika, men til behandlingen pasienten får. Risikoen for respirasjonsdepresjon er høyest første postoperative døgn; omlag 77% av episodene er vist å finne sted i dette tidsrommet (39). Videre inngår varighet på operasjonen (>2 timer), operasjonssnitt som kan hindre adekvate pustebevegelser, samtidig administrering av sederende medikamenter (f.eks. benzodiazepiner), samt store bolusdoser eller kontinuerlig tilførsel av opioider. Risiko for gjentatt respirasjonsdepresjon etter naloksonadministrasjon er også tilstede ettersom nalokson har kortere halveringstid enn de fleste opioider (38). Som beskrevet over, er personer uten smerte mer utsatt for opioidindusert respirasjonsdepresjon.

Valg av administrasjonsvei har betydning for tidspunkt for høyest serumkonsentrasjon og for hvor lenge sykepleier skal observere pasienten. Lav sykepleierbemanning vil kunne føre til utilstrekkelig observasjon og dermed økt risiko for alvorlig respirasjonsdepresjon (41).

Behandling av postoperativ smerte

Systemisk administrasjon av opioider har en sentral plass i postoperativ smertebehandling og bør kombineres med andre medikamenter og administrasjonsveier evt. nerveblokader for å sikre god balanse mellom smertelindring, bivirkninger og risiko (42). En multimodal tilnærming innebærer at man velger ulike medikamenter og administrasjonsveier samt doser tilpasset den individuelle pasientens behov (43). Våkne pasienter har varierende terskel for å rapportere smerter, og helsearbeideren bør derfor rutinemessig skåre smerteintensitet og vurdere effekten av behandlingen (44).

UNNs veileder for behandling av akutt smerte hos voksne (45) anbefaler basismedikasjon med paracetamol og diclofenac/ketorolac og tilleggsmedikasjon med opioider ved moderat og sterk smerte, fortrinnsvis i form av repeterte i.v. doser inntil ønsket effekt. Om dette ikke fungerer tilfredsstillende, kan i.v.- eller s.c. pasientkontrollert smertelindring (PCA) med pumpe igangsettes.

Intravenøs, intermitterende behandling med opioider anbefales erstattet av fast peroral dosering innen 2-3 dager og i form av et svakt opioid som kodein eller tramadol om man forventer lite smerter.

Som alternativ til opioider, anbefales det å vurdere regional- og ledningsanestesi, eller koanalgetika som deksametason, klonidin og ketamin, samt om det er behov for medikamenter rettet mot nevrologiske smerter, antidepressiva eller antiepileptika (45).

Figur 1

Veileder for behandling av akutt smerte hos voksne

Lett smerte NRS 1-3	Non-opioider				Alltid multimodal tilnærming. Husk ikke-medikamentell tilnærming: Informasjon, oppmuntring, støtte, avledning. Vurder: angst, søvn				
	Alltid som basismedikasjon								
	Moderat smerte NRS 4-7	Paracetamol 1g x 4 po(iv) og Diklofenac 50 mg x 3 po eller Ketorolac 30 mg x 1-3 iv	Opioider		Vurder regionalanestesi		Ko-analgetika		Vurder nevrologisk smerte
iv 1.valg Morfin iv 2.valg Ketobemidon iv 3.Valg Oksykodon iv po Kodein 30 mg 1-2 x 1-4 Tramadol 50-100 mg x 2-4 Senest innen 2-3 dg: Morfin depot po eller Oksykodon depot po eller Fentanyl depotplaster			Epiduralkateter Nerveblokader Spinalkateter		Konf. Smerteavd. Deksametason 16-24 mg po/iv, (engangsdose) Klonidin 50 mcg x 2-4 po Ketamin 1-2 mg/kg/døgn iv/sc på pumpe		Konf. Smerteavd. Gabapentin Pregabalin Amitriptylin 10mg po vesp		
Sterk smerte NRS 8-10									

Smertespl 69749, Smerteavd eksped 69460

Smertesvdelingen UNN November 2014

UNNs veileder for behandling av akutt smerte hos voksne. Den viser hvilke medikamenter og hvilke metoder som skal vurderes ved ulike grader av smerte (45).

Valg av medikament og administrasjonsvei for opioider

Opioider kan brukes både som basismedikasjon og ”ved behov”, og det er ulike anbefalinger i forhold til administrasjonsvei ved de to indikasjonene. Administrasjonsveien har betydning for effekten av opioider så vel som risiko for bivirkninger. For å kunne observere effekt og oppdage bivirkninger etter ”ved behov”-dosering er det hensiktsmessig at maksimal effekt inntreer kort tid etter administrasjon. I den første postoperative perioden anses det som sikrere å titrere opioider intravenøst inntil effekt enn å injisere intramuskulært eller subkutan (42). Eksempelvis vil intravenøs injeksjon av morfin 10 mg gi betydelig smertelindring

etter 5 minutter, mens intramuskulær først vil virke effektivt etter 25 minutter (46). Ved subkutane injeksjoner må man forvente lengre tid til effekt inntreffer. For både intramuskulære og subkutane injeksjoner avhenger absorpsjonen av regional blodstrøm i området, som påvirkes av fysisk aktivitet og hvile, samt den generelle sirkulasjonsstatusen til pasienten. Når et legemiddel gis intravenøst, unngår man variasjonen knyttet til absorpsjon og oppnår en mer forutsigbar effekt hos dårlig sirkulerte pasienter sammenlignet med intramuskulær og subkutan injeksjon (47).

For depottabletter vil lang og variabel tid før maksimal effekt inntreer innebære betydelig risiko for respirasjonsdepresjon om dosene gjentas (42) noe som vanskeliggjør systematisk registrering av smerteintensitet før og etter administrasjon. Depotformuleringer av opioider anbefales derfor kun som basisanalgesi og ikke mot gjennombruddssmerter eller til dosetitrering (42).

Figur 2

Legemiddel	Administrasjonsform	Ekvianalgetisk ratio*	Ekvianalgetisk dose	Virketid	Tid til maks effekt
Morfine	Tabletter	1	30 mg	3–5 timer	1–2 timer
	Depottabletter	1	30 mg	8–12 timer	2–6 timer
	Intravenøst	3	ca. 10 mg	4–5 timer	ca. 20 minutter
	Mikstur	1	30 mg	3–5 timer	Ca. 1 time
Oksykodon	Dråper	1	30 mg	3–5 timer	Ca. 1 time
	Kapsler	1,3–2	ca. 20 mg	ca. 6 timer	ca. 1 time
	Depottabletter	1,3–2	ca. 20 mg	ca. 12 timer	ca. 1–3 timer
Buprenorfin	Mikstur	1,3–2	20 mg	ca. 6 timer	Ca. 1 time
	Injeksjon/infusjon	3	ca. 10 mg	4–6 timer	Ca. 20 min
Fentanyl	Depotplaster **			7 dager	3 dager
	Sublingvaltabletter	33–60	ca. 0,6 mg	6–8 timer	1 time
Hydromorfon	Depotplaster **			72 timer	12–24 timer
	Sublingvaltabletter og neseppray	200–300	ca. 0,1 mg	Kort virketid	10–15 minutter
Ketobemidon	Kapsler	3,6–8	ca. 5 mg	4 timer	ca. 1 time
	Depotkapsler	3,6–8	ca. 5 mg	12 timer	12–16 timer
	Injeksjon/infusjon	15–30	3–5 mg	3–4 timer	ca. 15 min?
Petidin	Intravenøst	3	ca. 10 mg	3–5 timer	ca. 20 minutter
	Tabletter	1	ca. 30 mg	3–5 timer	1–2 timer
Kodein	Stikkpiller	0,03–0,13	ca. 300 mg	ca. 3 timer	> 1 time
	Intramuskulært	0,3	ca. 100 mg	ca. 3 timer	30–50 minutter
Tramadol	Tabletter	0,05–0,15	ca. 200 mg	4–6 timer	ca. 1 time
	Stikkpiller	0,05–0,15	ca. 200 mg	4–6 timer	Ca. 1,5 time
Tapentadol	Kapsler	0,1–0,2	ca. 150 mg	6–8 timer	1–2 timer
	Depottabletter	0,1–0,2	ca. 150 mg	12–24 timer	5–6 timer
Tapentadol	Depottabletter	0,1–0,4	ca. 150 mg	12 timer	3–6 timer

Tabell over ekvianalgetiske doser av opioidanalgetika og virkningstid hentet fra Norsk Legemiddelhandbok (48). Tabellen viser hvor lang tid det tar til maksimal effekt og virketid for ulike typer opioider og ulike administrasjonsveier. Det er vesentlig å være oppmerksom på at farmakokinetikken har store individuelle variasjoner, spesielt der legemiddelet har aktive metabolitter, som for morfin, og der pasienten har redusert lever- og/eller nyrefunksjon.

Hvor stor opioiddose som skal til for å forårsake respirasjonsdepresjon er uforutsigbart gitt de ulike aspektene beskrevet i innledningen. Folkehelseinstituttet angir 40-60 mg peroral morfin som toksisk dose for voksne uten tilvenning, men påpeker stor variasjon (49).

Monitorering

Når man som kliniker skal balansere god smertebehandling og risiko for overdosering, bør man benytte enkle metoder for å overvåke pasientens sedasjons- og respirasjonsstatus. Systematisk vurdering av smerte, sedasjon og respirasjon vil bidra til tilstrekkelig opioidlindring uten respirasjonsdepresjon.

Hyppigheten, varigheten og type monitorering bør individualiseres, basert på pasient- og behandlingsrelatert risikofaktorer og type farmakologisk regime (41). De første 24 timene under opioidbehandling bør sedasjonsnivå og respirasjonsstatus vurderes minst hver time (13), men hyppigere monitorering bør iverksettes ved økt risiko for opioidbivirkninger, i forbindelse med forventet toppkonsentrasjon, økt dosering, titrering av store doser, nylig eller rask endring i eliminasjonen (nyre- og leversvikt), ved skifte av opioid og ved endret administrasjonsvei (41).

1) Smerteskår

God praksis for postoperativ smertebehandling bør innebære a) at smerteintensitet kartlegges minst tre ganger i døgnet, b) at pasienten tilbys medikasjon ved smerteintensitet over 3 angitt med en 0 – 10 Visuell analog skala (VAS) eller numerisk skala (Numeric rating scale = NRS) og c) at smerteintensitet reevalueres etter at medikasjon er gitt (50).

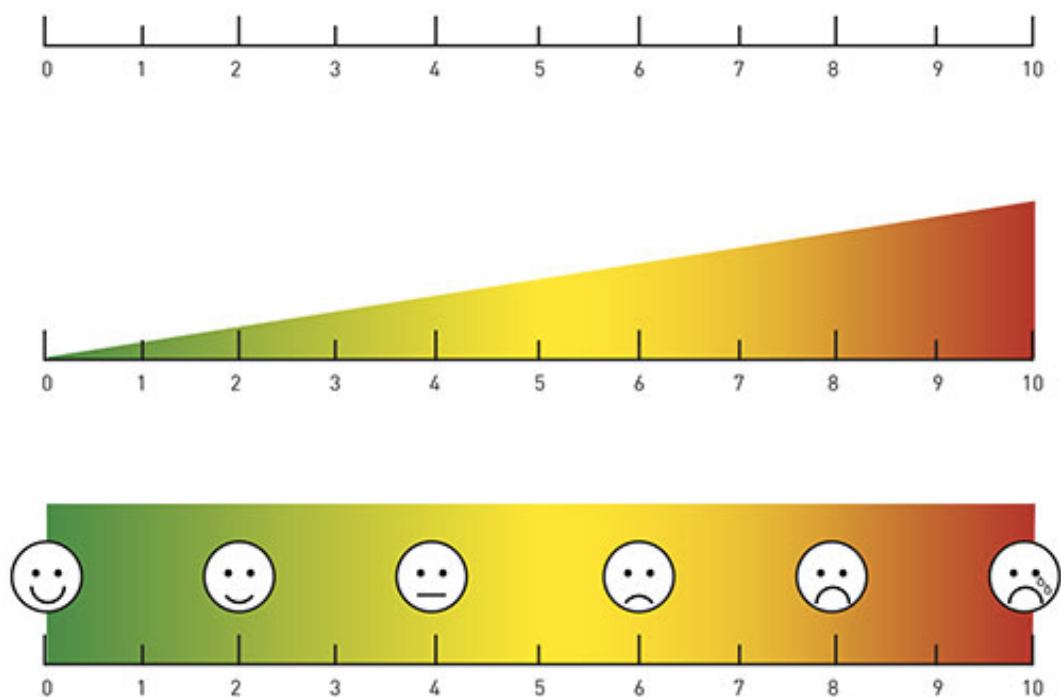
Hensikten med å skåre smerte er å vurdere og dokumentere smerten(e) samt effekt av smertelindrende tiltak. NRS eller VAS benyttes for våkne og kommunikable pasienter. Selvrappoterer av smerter er den mest pålitelige kilden for smertevurdering og skal alltid brukes der det er mulig (44). Behavioral Pain Scale (BPS) brukes for smertevurdering av sederte respiratorpasienter.

Ulike skåringsverktøy:

- NRS: Numerisk skala/skåringsverktøy der pasienten instrueres i å gradere sin smerteintensitet ved hjelp av et tall. Ofte benyttes en 11-punkts skala fra 0 til 10 der 0 er ”ingen smerte” og 10 er ”verst tenkelig smerte”.

- VAS: Visuell analogt skåringsverktøy med en 10 cm (100 mm) linje/linjal hvor den ene enden er merket med ”ingen smerte” og andre enden med ”verst tenkelige smerte”, eventuelt med ansiktsuttrykk eller farge. Punktet pasienten angir på linjalen gjenspeiler et tall fra 0 til 10 eller 0-100. VAS-linjen/linjalen skal ikke inneholde synlige tall.
- BPS: Skåringsverktøy for vurdering av smerte hos den sederte respiratorpasienten. Pasienten skåres fra 1 – 4 på kategoriene ansiktsuttrykk, bevegelse i overekstremitetene og samarbeid med respirator, der 1 er ingen respons og 4 er full respons. Total poengsum går da fra 3 (ingen smerte) til 12 (maksimal smerte).
- Kvalitativ/Verbal deskriptiv skala benytter ord til å beskrive smertens intensitet. Oftest er ordene ”ingen”, ”mild”, ”moderat” og ”sterk” smerte brukt, men i mange tilfeller legger man også til ”verst tenkelig” som den mest intense kategorien. Disse ordene tilsvarer NRS/VAS henholdsvis 0, 1-3, 4-7 og 8-10.

Figur 3



Figuren viser tre ulike numeriske linjaler som kan benyttes som hjelpemiddel for å skåre pasientens smerteintensitet på en 11-punkts skala (51).

2) Sedasjon

Sedasjonsnivå kan vurderes på flere måter, men det er hensiktsmessig at det brukes et vurderingsverktøy som er raskt og enkelt for helsearbeidere å anvende. Flere retningslinjer anbefaler RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) (52) for å skåre sedasjon på intensivavdelinger. RASS er utviklet for å vurdere målrettet sedasjon. Figur 4.

Pasero Opioid-Induced Sedation Scale (POSS) er et eget skåringsverktøy for vurdering av uønsket opioid-indusert sedasjon. Figur 5. En studie som sammenlignet RASS og POSS, konkluderte imidlertid med at begge skalaene har tilfredsstillende validitet og reliabilitet for å vurdere sedasjon i forbindelse med opioidadministrasjon (53). Sykepleiere ved et amerikansk sykehus som ble bedt om å vurdere de to skalaene, rapporterte at POSS var enklere å bruke, ga bedre grunnlag for å ta avgjørelser og større tillit til egen scoring og handling i forbindelse med opioidadministrasjon sammenlignet med RASS (53). Forfatterne anbefalte derfor POSS framfor RASS for vurdering av opioidindusert sedasjon. Foreløpig er det ingen norsk versjon av POSS, men en skala som ligner brukes blant annet på Haukeland universitetssykehus. Se vedlegg 1.

Glasgow Coma Scale (GCS) er et verktøy som først og fremst brukes for å skåre våkenhetsgrad hos pasienter med hodeskade, men den brukes mer generelt for å skåre våkenhetsgrad hos pasienter som er bevisstløse av andre årsaker. Figur 6.

Ulike skåringsverktøy:

- RASS bruker en skala fra +4 til -5, der positive tall indikerer grader av agitasjon, mens negative tall indikerer grader av sedasjon, og null at pasienten er våken og rolig. Sedasjon vurderes ut fra om pasienten våkner og holder blikkontakt på tiltale, om pasienten må stimuleres fysisk for å åpne øynene eller om pasienten ikke er vekkbare verken på verbal eller fysisk stimulering (52).
- POSS bruker en skala fra 1 til 4 der 1 er våken og 4 er dypt sedert. Verktøyet har i tillegg bokstaven S som indikerer naturlig søvn. Sedasjon vurderes på bakgrunn av om pasienten virker søvning og hvor lett vekkbare pasienten er. Dersom pasienten skårer 3 eller 4 på skalaen, skal tiltak for reevaluering av opioiddose eller reversering av opioid-effekt iverksettes (13).

- GCS: Skalaen går fra 3 til 15 poeng, der 3 indikerer dypt komatøs og 15 indikerer en fullt våken pasient. På motorisk respons skåres 1-6, på verbal respons skåres 1-5 og på øyeåpning skåres 1-4.

Figur 4

Skår	Betegnelsen	Beskrivelse
+4	Aggressiv	Åpenlyst aggressiv, voldelig, umiddelbar til fare for personale
+3	Meget agitert	Trekker i eller fjerner tube(r) eller kateter(e); aggressiv
+2	Agitert	Hyppige, ikke-hensiktsmessige / ev hensiktløse? bevegelser, sloss mot respirator
+1	Rastløs	Engstelig og redd, men bevegelsene ikke aggressive eller kraftige
0	Våken og rolig	
-1	Døsig	Ikke helt våken, men kan holde seg våken med øyekontakt på verbal stimulering (mer enn 10 sekunder)
-2	Lett sedert	Lar seg vekke kortvarig med øyekontakt på verbal stimulering (<10 sekunder)
-3	Moderat sedert	Noen bevegelse men ingen øyekontakt ved verbal stimulering
-4	Dypt sedert	Ingen respons på verbal stimulering, men bevegelse ved fysisk stimulering
-5	Ikke vekkbare	Ingen respons på verbal eller fysisk stimulering

Viser norsk versjon av RASS oversatt fra den engelske originalversjonen (52).

Figur 5

S = Sleep, easy to arouse
<i>Acceptable; no action necessary; may increase opioid dose if needed</i>
1. Awake and alert
<i>Acceptable; no action necessary; may increase opioid dose if needed</i>
2. Slightly drowsy, easily aroused
<i>Acceptable; no action necessary; may increase opioid dose if needed</i>
3. Frequently drowsy, arousable, drifts off to sleep during conversation
<i>Unacceptable; monitor respiratory status and sedation level closely until sedation level is stable at less than 3 and respiratory status is satisfactory; decrease opioid dose 25% to 50%¹ or notify prescriber² or anesthesiologist for orders; consider administering a non-sedating, opioid-sparing nonopioid, such as acetaminophen or an NSAID, if not contraindicated.</i>
4. Somnolent, minimal or no response to verbal or physical stimulation
<i>Unacceptable; stop opioid; consider administering naloxone^{3,4}; notify prescriber² or anesthesiologist; monitor respiratory status and sedation level closely until sedation level is stable at less than 3 and respiratory status is satisfactory.</i>

Pasero Opioid Induced Sedation Scale (13).

Figur 6

Beste motoriske respons		Beste verbale respons		Åpning av øynene	
Utfører kommando	6	Oriertert	5	Spontan	4
Lokaliserer smerte	5	Samtale preget av konfusjon	4	Ved tiltale	3
Avvergereaksjon ved smerte	4	Ingen adekvat samtale	3	Ved smertestimulus	2
Fleksorrespons på smerte	3	Uforståelige lyder	2	Ingen åpning av øynene	1
Ekstensorrespons på smerte	2	Ingen verbal respons	1	Totalsum:	
Ingen motorisk respons på smerte	1				

Veileder for skåring med Glasgow Coma Scale (54).

3) Respirasjon

Som nevnt over er respirasjonsfrekvensen det aspektet ved respirasjonen som er mest sensitivt for opioider. Å telle respirasjonsfrekvensen til pasienten, spesielt om pasienten er sedert, er derfor den beste måten å vurdere om pasienten har en respirasjonsdepresjon. Å registrere utgangsverdier før man starter opioidadministrasjon kan hjelpe helsearbeideren i å vurdere verdiene når pasienten sover eller er sedert. I tillegg til å sammenligne med utgangsverdi, bør man vurdere dybde og kvalitet på respirasjonen; senket respirasjonsfrekvens, overfladisk respirasjon, apné-perioder og snorking krever oppfølging (13).

På spesialiserte avdelinger benyttes også pulsoksymetri, kapnografi og blodgass-analyser for å vurdere respirasjonsfunksjon. Det er viktig å være klar over at pulsoksymetri ikke nødvendigvis fanger opp respirasjonsdepresjon hos pasienter som mottar ekstra oksygen.

4) Vitalparametre

Ved UNN Tromsø brukes TILT (Tidlig Identifisering av Livstruende Tilstander) på mange av sengepostene som et monitoreringsverktøy for å overvåke pasientenes tilstand. Figur 7. Systemet er basert på MEWS, Modified Early Warning Score. Det er en sammenfatning av vitalparametre som omfatter respirasjonsfrekvens, puls, systolisk blodtrykk, temperatur og våkenhetsgrad. I hver kategori kan man skåre fra 0 til 3, og poengene legges sammen til en total TILT-skår.

Figur 7

Vitalparametere: TILT, Tidlig Identifisering av Livstruende Tilstander							
Poeng:	3	2	1	0	1	2	3
RF		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Puls		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Syst. BT	≤70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Temp		≤35		35-38,4		≥38,5	
CNS				Klar og orientert	Reagerer på tiltale	Reagerer på smerte	Reagerer ikke

Ved hjerTESTANS brukes gjeldende alarMrutiner (34# fra merkede telefoner)

TILT-skår	Nye målinger innen
0	24 timer
1	12 timer
2	8 timer
3 - 4	4 timer
5 - 6	1 time
7	kontinuerlig

TILT er kun veiledende. Kontakt lege:

- ved alvorlig bekymring over pasientens tilstand
- hvis saturasjon faller akutt < 90 %
- ved diurese < 200 ml de siste 8 timer
- første gang TILT-skår er ≥4 poeng
- hvis TILT-skår øker igjen etter legevurdering

- MEWS/TILT score ≥ 4: Kontakt dagtid postlege, kl 16-22 70015/ e. kl 22 70010
- MEWS/TILT score ≥ 6: 70012/70011 + anestesilege på 70081

TILT. Viser hvordan man skårer TILT på en pasient og hvilke tiltak som skal iverksettes ved ulike TILT-skår (55).

Rutiner for monitorering ved de kirurgiske sengepostene og oppvåkningen

I Docmap for UNN Tromsø finnes TILT-prosedyre for hjerte- lunge og karkirurgisk avdeling som ble innført 16/6-16 (55). Oppvåkningen har en egen retningslinje for overvåkning av vitale funksjoner som inkluderer respirasjon, sirkulasjon, temperatur, bevissthetsnivå og smerter (56). Undertegnede har ikke funnet tilsvarende prosedyrer i Docmap for de kirurgiske avdelingene som er undersøkt i studien. Generelt for alle avdelinger på UNN brukes dokumentet ”Veileder for behandling av akutt smerte hos voksne” som er omtalt tidligere (45). Den eneste retningslinjen undertegnede kunne finne i Docmap for UNN Tromsø om tiltak ved mistanke om opioidoverdosering, var gyldig for kreftavdelingen og palliativt team (57).

Formål

Undersøkelsen ville 1) kartlegge hva som er nåværende praksis og rutiner for opioidadministrasjon for postoperative pasienter ved UNN Tromsø, 2) vurdere om dagens praksis ivaretar pasientsikkerheten tilstrekkelig med tanke på risikoen for overdosering og respirasjonsdepresjon.

Materiale og metode

Studiedesign

Prosjektet var en tverrsnittsundersøkelse av 200 pasienter innlagt for operasjon ved UNN Tromsø. Datainnsamlingen var retrospektiv for at avdelingene ikke skulle ha mulighet til å tilpasse praksis mens prosjektet pågikk. Data ble samlet fra tre ulike kirurgiske sengeposter, henholdsvis ortopedisk og plastikkirurgisk sengepost, gastrokirurgisk sengepost og sengepost for urologisk, endokrin og gynekologisk kirurgi, samt fra oppvåkningen. Dataene ble høstet i fra to ulike perioder, dette for å unngå bias i forbindelse med ulike aktivitetsnivå. Periodene for datahøsting var fra og med 1. januar 2015 til og med 2. februar 2015, og fra og med 1. juni 2015 til og med 3. juli 2015. Varighet på periodene ble bestemt ut i fra ønsket antall inkluderte pasienter.

Studiepopulasjon

Inklusjonskriterier: 1) Pasienter som har vært innlagt på aktuell kirurgisk sengepost, 2) gjennomgått kirurgi, 3) er over 18 år og 4) fått minst ett sterkt opioid i den postoperative perioden.

Pasienter ble identifisert gjennom operasjonsprogrammet for UNN Tromsø i DIPS. I perioden fra og med 1. januar 2015 ble 138 pasienter i programmet til Ortopedisk kirurgi (ORPLUNN), 181 pasienter i programmet til gastrokirurgi (GAKIRUNN) og 146 pasienter i programmet til urologisk og endokrin kirurgi (URKIRUNN) kontrollert for inklusjonskriterier og henholdsvis 33, 34 og 33 pasienter ble inkludert. I perioden fra og med 1. juni ble henholdsvis 207, 209 og 112 pasienter kontrollert og 34, 33 og 33 inkludert. Totalt utgjorde dette 100 inkluderte pasienter i hver periode og totalt 200 i materialet. Tabell 1.

Tabell 1

Studiepopulasjon	n (%)
Periode 1 (01.01.2015-02.02.2015)	100 (50)
Periode 2 (01.06.2015-03.07.2015)	100 (50)
Gastrokir. Avdeling	67 (33,5)
Ortoped/Plastikkir avdeling	67 (33,5)
Urologi/Endokrin kir. Avdeling	66 (33,0)

Tabellen viser antallet og fordelingen av studiepopulasjonen i periode og avdeling.

Datahøsting

Informasjon om operasjonsvarighet og tid tilbragt på oppvåkning ble hentet fra rapport om operasjonsprogrammet. Varighet på operasjon ble definert som ”anestesi start” til ”anestesi slutt”. Tid på oppvåkning ble definert ut fra tidspunktene for ”postoperativ inn” og ”postoperativ ut”. Informasjon om diagnoser, forordning og administrasjon av medikamenter og observasjoner ble hentet fra innkomstjournal, laboratorieark, anestesiskjema, kurveark, dokumenter om tilleggsmedisasjon og sykepleienotater i DIPS.

Data ble høstet fra pasientene ankom oppvåkning, til og med kveldsvakt på sengepost (klokken 22) påfølgende dag. For pasienter som ble skrevet ut fra sykehuset før første postoperative døgn var gått, ble data høstet fra de ankom oppvåkning til utskrivningstidspunkt.

Statistikk

Deskriptiv statistikk er utført med IBM SPSS Statistics Version 23.

Risikofaktorer

Undersøkte risikofaktorer i studien:

- Alder ≥ 65 år
- Operasjonsvarighet > 2 timer
- Fedme: BMI ≥ 30 eller krysset av for adipositas i anestesiskjema.
- Søvnapne: Angitt i innkomstjournal eller anestesiskjema
- ASA 3-5: Angitt i anestesiskjema
- KOLS: Angitt i innkomstjournal eller anestesiskjema

- Astma /restriktive lungesykdommer: Angitt i inntakstjournal eller anestesiskjema
- Hjertesvikt/koronarsykdom: Angitt i inntakstjournal eller anestesiskjema
- Nyresvikt: Definert som kreatinin >90 $\mu\text{mol/L}$ for damer, >120 $\mu\text{mol/L}$ for menn og/eller eGFR <90 ml/min/1,73m² knyttet til aktuell innleggelse.
- Leversvikt: Angitt i inntakstjournal eller anestesiskjema
- Røyker: Angitt i inntakstjournal eller anestesiskjema
- Bruk av sterke eller svake opioider preoperativt (angitt i inntakstjournal)
- Benzodiazepiner postoperativt (angitt i anestesiskjema eller kurveark)

Hver risikofaktor er angitt som ja eller nei, og totalt antall risikofaktorer er regnet ut for hver pasient.

Administrasjonsveier

Det ble undersøkt hvilke administrasjonsveier som ble benyttet ved opioidadministrasjon. I studien ble det undersøkt både for forordnet medikasjon og gitt medikasjon, og det ble skilt mellom oppvåkingspost og sengepost.

Total dose opioider

Total dose av opioider gitt i observasjonstiden ble beregnet for hver pasient og omregnet til ekvivalenstisk peroral dose morfin også kalt morfinekvivalenter. Tabell 2. En morfinekvivalent ble definert som 1 mg peroral morfin. Omregningsfaktorer ble primært hentet fra Norsk Legemiddelhåndbok (12). Der det var oppgitt et intervall som ekvivalenstisk ratio ble middelveien (gjennomsnittet) benyttet. Faktorer som ikke var angitt i Legemiddelhåndboka ble hentet fra "Veiledende konverteringstabell for opioider" fra smerteavdelingen ved UNN (45) og fra Faculty of pain medicine ANZCA (58), henholdsvis gjaldt dette oksykodon IV og fentanyl IV. Opioid gitt epiduralt i såkalt "Breivikblanding" ble ikke medregnet, da en valid omregningsfaktor ikke eksisterer. I Breivikblandingen gis bupivacain 1 mg/ml, fentanyl 2 $\mu\text{g/ml}$ og adrenalin 2 $\mu\text{g/ml}$. Epidural administrasjon ble derfor angitt i egen variabel som ja/nei.

Tabell 2

Omregningsfaktorer til peroral morfin		
Legemiddel	Administrasjonsform	Ratio
Morfin	Peroralt (tabletter og depottabletter)	1
	I.V / S.C / I.M injeksjoner	3
Oksykodon	Peroralt (kapsler og depottabletter)	1,65
	I.V / S.C / I.M injeksjoner	6
Buprenorfin	Dermalt (depotplaster)	100
	Sublinguallt (resorbletter)	46,5
Fentanyl	Dermalt (depotplaster)	109
	Epiduralt med «Breivikblanding»	N.A.
	I.V / S.C / I.M injeksjoner	5000
	Sublinguallt / nasal (resorbletter og nesepressur)	50
Hydromorfon	Peroralt (kapsler og depotkapsler)	5,8
Ketobemidon	Peroralt (tabletter)	1
	I.V / S.C / I.M injeksjoner	3
Petidin	Rektalt (stikkpiller)	0,08
	I.V / S.C / I.M injeksjoner	0,3
Kodein	Peroralt (tabletter)	0,1
Tramadol	Peroralt (kapsler og depottabletter)	0,15
Tapentol	Peroralt (depottabletter)	0,25

Tabellen viser omregningsfaktorer til peroral morfin for de ulike typer opioider og deres administrasjonsveier. N.A = not applicable /ikke tilgjengelig

Smertebehandling og smertevurdering

For hver pasient ble det vurdert om det ble anvendt multimodal smertebehandling, og kriteriet for dette var minst ett legemiddel og/eller minst en teknikk for smertebehandling ble anvendt i tillegg til opioidadministrasjon. For vurdering av smerte ble det undersøkt om det ble benyttet kvantitativ (VAS, NRS, BPS) eller kvalitativ vurdering av pasientens smerteintensitet, om smerte ble skåret på hver vakt på oppvåkning og sengepost, samt om smerte ble skåret før og etter hver behovsdose opioid som pasienten mottok.

Sedasjon

Det ble undersøkt hvilken metode som ble benyttet for å angi sedasjonsgrad hos pasienten (RASS, POSS, GCS, TILT eller kvalitativ metode). For kvalitativ metode ble fraser som ”våken”, ”våken, klar og orientert”, ”sover, men lett vekkbart”

godkjent som en skåring av sedasjon. Om det ble angitt at pasienten sover, men at det ikke er presisert om pasienten var vekkbare, ble det ikke godkjent som sedasjonsskår. I tillegg til metode for sedasjonsskåring, ble det undersøkt hvor mange ganger sedasjon ble skåret under oppholdet på oppvåkning opp mot timer tilbragt der, samt om sedasjon ble skåret etter administrasjon av behovsdose med opioid. På sengepostene ble det undersøkt om sedasjon ble skåret på hver vakt, andel av vaktene sedasjon ble skåret, samt om det ble skåret sedasjon etter administrasjon av behovsdose med opioid.

Respirasjon

Det ble undersøkt hvilke metoder som ble benyttet for å vurdere respirasjonen, der respirasjonsfrekvens, SpO₂, kapnografi, blodgass og kvalitativ vurdering ble inkludert. På oppvåkningen ble det undersøkt antall ganger respirasjonsfrekvens ble telt under oppholdet på oppvåkning opp mot tid tilbragt der, samt om respirasjonsfrekvens ble telt etter administrasjon av behovsdose med opioid. På sengepostene ble det undersøkt om respirasjonsfrekvens ble telt på hver vakt, samt om den ble telt etter administrasjon av behovsdose med opioid.

Respirasjonsdepresjon

Det ble undersøkt om pasienten fikk postoperativ respirasjonsdepresjon. Definisjonen vi benyttet var at pasienten hadde respirasjonsfrekvens <8 som følge av opioidadministrasjon og at det som konsekvens ble utført tiltak for å stabilisere pasienten, enten i form av støtteventilering eller administrasjon av nalokson. Det ble også undersøkt om pasienten hadde nedsatt respirasjonsfunksjon i observasjonstiden. Kriterieriene som ble anvendt inkluderer respirasjonsfrekvens <10, SpO₂ <90%, hypoksi eller hyperkapni med cutoff PaO₂ <8 kPa og/eller PaCO₂ >6kPa i arterielt blod eller ETCO₂ >6kPa (kapnometertillegg/-graf). For respirasjonsfrekvens ble det også undersøkt hvor mange av de som hadde frekvens <10 som hadde frekvens <8.

Resultater

Observasjonstid, studiepopulasjon og risikofaktorer

Gjennomsnittlig tid tilbragt på oppvåkning var 5,95 timer, på post 23,77 timer og totalt medregnet tid 29,70 timer. 26 pasienter (13%) ble skrevet ut før 24 timer var gått, men de fleste av disse var tett opp mot et døgn.

Som nevnt i innledningen er det lite evidens for pasientrelaterte risikofaktorer for å få postoperativ respirasjonsdepresjon av opioider. Av foreslåtte mulige risikofaktorer, så viser det seg at pasientene i gjennomsnitt hadde tre risikofaktorer (min 0, maks 8), og 14,5% av dem fikk benzodiazepin postoperativt. Tabell 3.

Tabell 3

Studiepopulasjon og risikofaktorer	n (%)
Kvinner	94 (47)
Menn	106 (53)
Alder (år), mean (min-maks)	59 (18-96)
Risikofaktorer for opioidindusert respirasjonsdepresjon postoperativt	
Operasjonsvarighet > 2 timer	150 (75,0)
Redusert nyrefunksjon*	87 (43,5)
Alder >65 år	84 (42,0)
ASA: 3-5	62 (31,0)
Fedme (BMI > 30) eller adipositas	41 (20,5)
Røyking	40 (20,0)
Opioider tatt fast preoperativt	33 (16,5)
Benzodiazepin postoperativt	29 (14,5)
Koronarsykdom eller hjertesvikt	25 (12,5)
Astma eller annen lungesykdom	23 (11,5)
KOLS	13 (6,5)
Søvnapné	8 (4,0)
Leversvikt	4 (2,0)
Sum risikofaktorer pr pasient, mean (min-maks)	2,99 (0-8)
Observasjonstid	
Oppvåkning	Mean (min-maks) 5,95 (1-26)
Sengepost	23,77 (2-40)
Totalt	29,70 (6-45)
Antall pasienter utskrevet før 24 timer, n (%)	26 (13)

Tabellen viser fordeling av kjønn, alder og risikofaktorer for opioidindusert respirasjonsdepresjon postoperativt, samt observasjonstid. * Kreatinin >90 for damer, >120 for menn og/eller eGFR <90

Respirasjonsdepresjon

Totalt var det to pasienter (1%) som utviklet behandlingskrevende respirasjonsdepresjon. Én av disse fikk det på oppvåkningen og én på sengepost. I begge tilfeller ble det administrert nalokson til pasienten for å reversere effekten av opioid. For øvrig var det en stor andel pasienter med respirasjonsvariabler utenfor referanseområdet. Tabell 4.

Tabell 4

Tilfeller av respirasjonsdepresjon	n (%)	n (%)
	Oppvåkning	Sengepost
Antall med respirasjonsdepresjon	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Respirasjonsfrekvens <10	31 (15,5%)	2 (1%)
Respirasjonsfrekvens <8	12 (6%)	1 (0,5%)
SpO2 <90%	6 (3%)	18 (9%)
Hypoksi eller hyperkapni (blodgass)	10 (5%)	0 (0%)
Antall pasienter som fikk administrert nalokson	1 (0,5%)	1 (0,5%)

Tabellen viser antallet og andelen pasienter med behandlingskrevende respirasjonsdepresjon og som hadde respirasjonsvariabler utenfor referanseområdene.

Forordning og administrering av opioider

Gjennomsnittlig mengde opioider gitt til pasientene per døgn svarte til 55,5 morfinekvivalenter mens maksimaldosen var 308,6 ekvivalenter. Sistnevnte pasient var ikke opioidtolerant. Tre pasienter fikk kun tilført opioider via epiduralkateter.

Av pasientene fikk 198 (99%) multimodal smertebehandling mens kun to pasienter fikk bare opioider som smertelindring uten annen basismedikasjon.

På oppvåkningen var intravenøs den mest brukte administrasjonsveien, etterfulgt av epidural. Relativt få pasienter (6,5 %) fikk peroral administrasjon, og transdermal og intramuskulær administrasjon var svært sjelden (hhv. 3% og 0,5%). Ingen fikk opioider subkutan eller som suppositorium.

Også på sengepost var intravenøs den mest brukte administrasjonsveien (37%). Flere fikk her peroral opioidadministrasjon sammenlignet med oppvåkningen (36,5%). Dersom epidural og transdermal administrasjon var etablert ved oppvåkningen, ble denne alltid vedlikeholdt i det aktuelle tidsrommet. Intramuskulær og suppositorium ble gitt svært sjelden (begge 0,5%). Ingen fikk subkutan administrasjon.

De fleste pasientene fikk opioider tilført via én administrasjonsvei både på oppvåkningen og på sengepostene (hhv. 72,5 % og 38,5%), men det var noen pasienter som fikk opioider via tre og fire ulike administrasjonsveier. På oppvåkningen fikk nesten alle pasientene en eller flere behovsdoser med opioid mot under halvparten på sengepost. Det var stor individuell variasjon i antallet behovsdoser gitt. Tabell 5.

Der opioider var ordinert som behovsmedikasjon på kurven, var det sjelden definert en maksimal døgndose av legemiddelet.

Tabell 5

Administrering av opioider (N: 200)				
	N (%)			
Multimodal smertebehandling	198 (99)			
>100 ME* pr døgn	21 (10,5%)			
ME pr døgn mean (min-maks)	55,5 (0**-308,6)			
Type administrasjonsveier for opioider				
	Oppvåkning		Sengepost	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	Forordnet	Gitt	Forordnet	Gitt
IV	194 (97,0)	169 (84,5)	136 (68)	74 (37,0)
PO	15 (7,5)	13 (6,5)	82 (41)	73 (36,5)
EDA	51 (25,5)	51 (25,5)	51 (25,5)	51 (25,5)
TD	6 (3,0)	6 (3,0)	6 (3,0)	6 (3,0)
IM	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Supp	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
SC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antall administrasjonsveier for opioider				
	N (%)		N (%)	
0***	9 (4,5)		64 (32)	
1	145 (72,5)		77 (38,5)	
2	43 (21,5)		51 (25,5)	
3	3 (1,5)		7 (3,5)	
4	0 (0,0)		1 (0,5)	
Gjennomsnitt (min-maks)	1,2 (0-3)		1,0 (0-4)	
Behovsdoser				
	N (%)		N (%)	
Gitt	170 (85%)		88 (44%)	
Behovsdoser per døgn mean (min-maks)	2,66 (0-15)		1,37 (0-25)	

Tabellen viser resultater knyttet til forordning og administrering av opioider. * ME= morfinekvivalenter. Én morfinekvivalent tilsvarer 1 mg peroral morfin. **Tre pasienter fikk opioid kun via EDA. *** Pasienter som fikk opioider kun på oppvåkningen *eller* sengepost.

Rutiner for overvåking

Det var sjelden pasientens smerte ikke ble kommentert. På oppvåkningen ble smerteintensitet som regel vurdert kvantitativt (ca 80%), men hos kun halvparten før og etter administrering av behovsdosene med et opioid. På sengepost ble smerteintensitet skåret langt sjeldnere kvantitativt (ca 40%), men oftere kvalitativt (ca 60%). Smerte ble her svært sjelden skåret på hver vakt (kun hos 6,5% av pasientene) og sjelden i forbindelse med behovsdoser (kun 5,7% av dosene).

Sedasjon ble i all hovedsak beskrevet kvalitativt både på oppvåkning og sengepost. Hos en del pasienter var våkenhetsgrad ikke kommentert i journalen (ca 10%). Svært sjelden ble det skåret sedasjon etter at behovsdose var gitt (<10% av dosene).

På oppvåkningen ble det dokumentert respirasjonsfrekvens og oksygensaturasjon på samtlige 200 pasienter. I tillegg ble andre metoder for vurdering av respirasjon benyttet, eksempelvis arteriell blodgass og kvalitativ beskrivelse. Det ble også i stor grad dokumentert respirasjonsfrekvens etter behovsdosering. Sengepostene hadde svært sjelden dokumentert respirasjonsfrekvens (7%) og i liten grad benyttet andre metoder enn oksygensaturasjon for å vurdere respirasjon. Tabell 6.

Tabell 6

Rutiner for overvåkning av pasienten (N: 200)			
	Oppvåkning		Sengepost
	N	(%)	N (%)
Metode for vurdering og skåring av smerte			
Kvantitativ	163	(81,5%)	79 (39,5%)
Kvalitativ	33	(16,5%)	119 (59,5%)
Ingen	4	(2%)	2 (1%)
Kvantitativ på hver vakt	158	(79%)	13 (6,5%)
Kvantitativ før og etter behovsdose, mean	54,4%		5,7%
Metode for vurdering og skåring av sedasjon			
Kvalitativ	182	(91%)	177 (88,5%)
Kvalitativ + GCS	2	(1%)	0 (0%)
Ingen	18	(9%)	23 (11,5%)
Sedasjonsvurdering etter behovsdose, mean	8,8%		2,5%
Andel vakter skåret sedasjon	*		60,5%
Hyppighet av sedasjons-skåring, mean	Hver 3. time		*
Metode for vurdering og skåring av respirasjon			
Respirasjonsfrekvens telt	200	(100%)	14 (7%)
Målt saturasjon med pulsoksymeter	200	(100%)	124 (62%)
Kapnografi	1	(0,5%)	0 (0%)
Blodgass	47	(23,5%)	1 (0,5%)
Kvalitativ beskrivelse	24	(12%)	36 (18%)
Respirasjonsfrekvens etter behovsdose (mean)	76,9%		2,1%
Andel vakter telt respirasjonsfrekvens	*		3,3%
Hyppighet av respirasjonsfrekvens (mean)	Hver time		

Tabellen viser metode og hyppighet for monitorering av smerte, sedasjon og respirasjon for sengepostene og oppvåkningen. * Ikke undersøkt.

Diskusjon

Respirasjonsdepresjon

Blant deltagerne ved UNN hadde et større antall pasienter (>15 %) respirasjonsvariabler utenfor referanseområdet, hvilket kan tyde på at respirasjonen var påvirket av opioider. Variablene ble imidlertid ikke undersøkt i tidsmessig relasjon til når opioider var gitt og i forhold til mengde, hvilket gjør det vanskelig å vurdere betydningen for den enkelte pasient. Man kan heller ikke utelukke at disse pasientene i perioder har hatt større grad av respirasjonspåvirkning.

Det ble hos to pasienter (1%), observert alvorlig respirasjonsdepresjon som krevde tiltak i form av naloksonadministrasjon og støtteventilering. Insidensen av respirasjonsdepresjon i en stor litteraturgjennomgang var 0,3% når naloksonadministrasjon ble brukt som definisjon (10). Således ser forekomsten ved UNN ut til å være noe høyere, men en større studiepopulasjon ville styrket våre funn når forekomsten av respirasjonsdepresjon er såpass lav.

Som nevnt i innledningen varierer definisjonen av respirasjonsdepresjon mellom studier, hvilket gjør sammenligning av insidenstall vanskelig. I samme litteraturgjennomgang (10) utviklet 1,1% hypoventilasjon, 3,3% hyperkapni og 17,0% oksygen-desaturasjon.. Dette illustrerer hvordan insidenstallene varierer avhengig av hvilken definisjon som benyttes.

Det ble registrert færre tilfeller av avvikende respirasjonsvariabler på sengepostene sammenlignet med oppvåkningen. Eksempelvis ble det registrert respirasjonsfrekvens <10 hos 15,5% av pasientene på oppvåkningen og kun hos 1% på sengepostene. Dette kan reflektere at man i mindre grad overvåket pasientene og dokumenterte funn på sengepostene. Det ble telt respirasjonsfrekvens hos 100% av pasientene på oppvåkningen og kun hos 7% på sengepostene.

Administrering av opioider

Totaldose opioider varierte betydelig mellom pasientene. Dette var ikke uventet gitt den store variasjon i type inngrep og den betydelige interindiviudelle variasjon i smerteskår som man har vist selv etter nærmest identiske kirurgiske prosedyrer (59). Som nevnt kan 40-60 mg morfin være toksisk dose hos en ikke-tilvendt pasient (49), og når en av pasientene som ikke er opioidtolerant gis en

døgndose svarende til 309 morfinekvivalenter og vel 10% av pasientene mer enn 100 morfinekvivalenter, kan man stille spørsmål om hvor risikabel dagens postoperative opioidbehandling er. At døgndosen fordeles gjennom døgnet, innebærer at mange vil kunne tåle såpass høye doser. De hadde mest sannsynlig også betydelige smerter, og vil da ha en større toleranse for de sederende og respiratoriske virkningene av morfin (35, 37). Samtidig er det grunn til å merke seg at det ikke var rutine at legen som forordner behovsmedikasjon definerer maksimal døgndose. En slik forordning kunne på en enkel måte sikret at lege ble kontaktet når pasienten trenger større opioiddoser. Da ville legen kunne vurdere om smertebehandlingen til pasienten var tilstrekkelig og iverksatt tiltak for å redusere opioidbehovet. Samtidig ville man kunne undersøkt om det høye opioidbehovet skyldtes en postoperativ komplikasjon.

Administrasjonsveier

Både oppvåkningen og sengepostene fulgte UNNs veileder i behandling av akutt smerte i valg av administrasjonsvei for opioider, nemlig intravenøs initialt som erstattes av peroral dosering. Med lengre oppfølgingstid ville mest sannsynlig en større andel ha skiftet til peroral medikasjon.

Multimodal tilnærming ble benyttet hos nærmest alle pasientene. Enkelte av pasientene fikk opioider via tre og fire veier. Ved bruk av flere opioider og administrasjonsveier kan tidspunkt for maksimal effekt og toppkonsentrasjon i blodet bli uforutsigbart og vanskelig å anslå. Slike pasienter bør derfor overvåkes tett med tanke på respirasjonsdepresjon.

Smertevurdering

Vurderingen av smerte med kvantitativ metode minst én gang ble dokumentert i journal hos 81,5% på oppvåkningen og 39,5% på sengepostene. I forhold til anbefalinger om skåring av VAS/NRS tre ganger i døgnet (en gang på hver vakt), fulgte oppvåkningen dette i stor grad; det var minst én VAS/NRS dokumentert på hver vakt hos nesten 80% av pasientene. På sengepostene var det derimot kun registrert VAS/NRS på hver vakt hos 6,5% av pasientene.

Anbefaling om skåring av VAS/NRS før og etter administrering av behovsdoser ble gjort i ca 50% av dosene på oppvåkning og kun ca 6% av dosene på sengepost, hvilket viser et forbedringspotensial.

I en studie fra 14 norske sykehus utført i 2011 rapporterte 52% av pasientene å ha angitt en VAS/NRS-skår (50). Altså var rapporteringen i vår studie noe bedre. I samme studie ble systematisk skåring tre ganger i døgnet og før og etter behovsmedisinering dokumentert hos 22% av pasientene. Rapporteringen fra oppvåkningsavdelingen i vår studie har bedre resultater enn dette, mens sengepostene ligger langt under.

Formuleringen ”gir ikke uttrykk for smerte” ble ofte benyttet for å beskrive pasientens smertestatus i pasientjournalen. I denne formuleringen fremgår det ikke om sykepleier har spurt pasienten om smerte slik anbefalinger sier. Tatt i betraktning at mange pasienter underrapporterer smerte, betyr ikke denne formuleringen at pasienten faktisk er tilstrekkelig smertelindret. Å spørre pasienten om smerte og skåre ved hjelp av VAS/NRS er derfor en bedre måte å sikre pasienten adekvat smertelindring.

Overvåkning av sedasjon

Anbefalinger nevnt i innledningen tilrår at sedasjonsstatus vurderes hver time de første 24 timer av opioidbehandling (13) og hyppigere ved økt risiko for opioidbivirkninger (41). Hos pasienter som kun har fått mindre opioiddoser kan en slik tett overvåkning av pasienten virke unødvendig, men i dette materialet var gjennomsnittsforkbruket svarende til 55 morfinekvivalenter på ett døgn, altså tilsvarende en toksisk dose om den gis over et kortere tidsrom.

Det var ikke dokumentert systematisk skåring av sedasjon hos pasientene som fikk postoperativ opioidbehandling. Det var i all hovedsak et enkelt kvalitativt sedasjonsskår dokumentert av sykepleier pr vakt, eksempelvis ”våken, klar og orientert”. Om pasienten hadde fått én eller flere behovsdoser, så fremgikk det ikke i journalen om sedasjon ble vurdert før eller etter at dosen var gitt. Om det som oftest foretas sedasjonsskåring i forbindelse med behovsdoser av opioider, er derfor ikke mulig å fastslå.

En systematisk skåring av sedasjon før og etter behovsmedikasjon vil i stor grad kunne fange opp overdosering, gitt at pasienten ikke har flere administrasjonsveier som gir et uforutsigbart tidspunkt for toppkonsentrasjonen.

Overvåkning av respirasjon

Som for sedasjon anbefales det også at respirasjon vurderes hver time de første 24 timer av opioidbehandling (13) og at hyppigere monitorering iverksettes ved økt risiko for opioidbivirkninger (41).

På oppvåkningen ble respirasjonen overvåket tilfredsstillende, og hyppigheten på overvåkningen tilsier at en eventuell overdosering med påfølgende respirasjonsdepresjon ville bli fanget opp.

Gjennom søk i Docmap framgår det ikke at det var rutiner på sengepostene for å telle respirasjonsfrekvensen til pasienter som mottok opioider postoperativt i tidsrommet som studien ble utført. Det ble kun telt respirasjonsfrekvens hos 7% av pasientene, og svært sjelden dokumentert at respirasjonsfrekvens var telt etter at en behovsdose med opioider var gitt. Risiko for å overse respirasjonsdepresjon på sengepostene var derfor tilstede.

Potensiale for utarbeiding av rutiner

Det mangler en felles retningslinje i Docmap for postoperativ smertebehandling som inkluderer systematisk skåring av smerte hos de postoperative pasientene, og samtidig ivaretar pasientsikkerheten med tanke på fare for overdosering av opioider. Haukeland Universitetssykehus benytter et eget overvåkningsskjema for akutt- og postoperativ smertebehandling av voksne med opioider. Se vedlegg 1. En lignende retningslinje tilgjengelig i Docmap og gyldig for alle kirurgiske sengeposter ved UNN Tromsø, ville økt bevisstheten hos sykepleierne for systematisk skåring av smerte og samtidig gitt økt fokus på de farligste bivirkningene av opioider. TILT-prosedyren som ble innført i 2016 på sengepost for hjerte-, kar- og thoraxkirurgi egner seg godt for identifisering av akutt forverring av tilstanden hos en pasient. Svakheten ved bruk av denne prosedyren på pasienter som mottar opioider, er at den ikke tar høyde for at man tilfører pasienten en potensielt dødelig substans. Som et eksempel vil en pasient som har fått for mye morfin og er lett sedert med respirasjonsfrekvens <9 skåre tre poeng på TILT, hvilket indikerer nye målinger innen fire timer. Om sykepleieren ikke er klar over at pasientens tilstand skyldes overdosering og lar det gå fire timer til neste tilsyn uten at tiltak iverksettes, kan det få fatalt utfall. Å innføre flere kurver og skjemaer, innebærer på den annen

side dobbeltføringer, og dokumentasjonskravet kan bli for høyt i forhold til hva som oppleves rimelig.

Feilkilder og svakheter ved oppgaven

Ikke alle kliniske observasjoner som sykepleieren gjør, blir dokumentert i journalen. Overvåkingen av pasienten kan derfor i journalen fremstilles som inadekvat uten at dette var tilfelle.

Innhenting av informasjon om rutiner på sengepostene viste seg å være vanskelig. De skannede kopiene av kurvene fra sengepost hadde i en del tilfeller såpass dårlig kvalitet at deler av de var uleselige. Den nederste linjen for behovsmedikasjon hadde dessuten ofte falt ut. I slike tilfeller ble informasjon om behovsmedikasjon hentet fra sykepleiernotatene, men sannsynligvis er det en systematisk feil i antallet behovsdoser, observasjoner knyttet til behovsdosene og total mengde opioider gitt.

Opgaven hadde hatt mer styrke om resultatene i større grad kunne blitt målt opp mot eksisterende rutiner, særlig knyttet til rutiner for overvåking av sedasjon og respirasjon, dersom det foreligger interne skriftlige rutiner på avdelingene.

I retrospekt kunne det vært fornuftig å ekskludere pasienter som ble skrevet ut fra sykehuset før første postoperative døgn slik at observasjonstiden hadde vært lik på alle pasientene i populasjonen. Dette gjaldt imidlertid kun 13% av pasientene, og har således sannsynligvis ikke påvirket resultatene i stor grad.

Konklusjon

Generelt er det et forbedringspotensiale i rutiner og praksis for opioidadministrasjon for postoperative pasienter ved UNN Tromsø. Selv om insidensen av respirasjonsdepresjon i denne studien er relativt konsistent med annen forskning, og overvåkingen av pasientene på oppvåkningen var adekvat, betyr ikke det at pasientsikkerheten på sykehuset er tilstrekkelig til å fange opp pasienter som er overdosert med opioider og utvikler respirasjonsdepresjon. Overvåkingen av pasientene på sengepostene var mindre systematisk, med økt fare for å overse tilfeller av respirasjonsdepresjon. Overordnet er det ingen rutine i Docmap som kombinerer retningslinjer for systematisk kartlegging og dokumentasjon av smerte samt overvåking av pasienter som mottar opioider postoperativt. Utvikling og

implementering av slike retningslinjer vil i stor grad sørge for god smertelindring samtidig som det gir økt sikkerhet for pasientene.

Referanseliste

1. Berge J. Sparket etter morfin-død: Nettavisen; 2001. <http://www.nettavisen.no/889142.html>. (09.11.2016)
2. Fianbakken K. Ga dødelig dose morfin - slipper straff: Bergens Tidende; 2006. <http://www.bt.no/nyheter/lokalt/Ga-dodelig-dose-morfin---slipper-straaff-127231b.html>. (09.11.2016)
3. Saltbones I. Benjamin (22) døde etter å ha brukket benet: VG; 2010 <http://www.vg.no/nyheter/innenriks/benjamin-22-doede-etter-aa-ha-brukket-benet/a/596093/>. (09.11.2016)
4. Hjelle TB. Kvinne døde av for mye smertestillende på Haukeland: VG; 2012 <http://www.vg.no/nyheter/innenriks/helse-og-medisin/kvinne-doede-av-for-mye-smertestillende-paa-haukeland/a/10043495/>. (09.11.2016)
5. Eidhammer T. Funnet død natten etter: Pasient fikk 20 ganger for mye morfin: Sunnmørsposten; 2015. <http://www.smp.no/nyheter/article10923948.ece>. (09.11.2016)
6. Eilertsen M. Overdose på sykehjem: - Dødsfall var menneskelig svikt NRK: NRK; 2016 https://www.nrk.no/troms/overdose-pa-sykehjem_-_dodsfall-var-menneskelig-svikt-1.12916451. (11.02.2017)
7. Antonsen Ø, Strøm P. – De tok fra oss den siste tiden med farmor: NRK; 2015 <https://www.nrk.no/troms/-de-tok-fra-oss-den-siste-tiden-med-farmor-1.12485626>. (09.11.2016)
8. Bremnes F, Solheim A-M. Krass kritikk mot Haukeland etter dødsfall: NRK; 2012 <https://www.nrk.no/hordaland/krass-kritikk-mot-haukeland-1.7846301>. (09.11.2016)
9. Smith LHL. Opioid safety: is your patient at risk for respiratory depression? Clinical journal of oncology nursing. 2007;11(2):293.
10. Cashman JN. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. British Journal of Anaesthesia. 2004;93(2):212-23.
11. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. British Journal of Anaesthesia. 2008;100(6):747-58.
12. L20.1.2 Opioidanalgetika: Norsk legemiddelhandbok; 2016. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/78882?expand=1>. (09.11.2016)
13. Pasero CC. Assessment of sedation during opioid administration for pain management. Journal of perianesthesia nursing. 2009;24(3):186-90.
14. Hall JE, Guyton AC. Medical Physiology. 12 ed. Regulation of Respiration. Saunders Elsevier; 2010. 505-12.
15. Mildh LH, Scheinin H, Kirvelä OA. The concentration-effect relationship of the respiratory depressant effects of alfentanil and fentanyl. Anesthesia and Analgesia. 2001;93(4):939-46.
16. Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K, Dye A, Stafford M, Gray A. Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. Anesthesia and analgesia. 1983;62(11):966.
17. Hill HF, Chapman CR, Saeger LS, Bjurstrom R, Walter MH, Schoene RB, et al. Steady-state infusions of opioids in human. II. Concentration-effect relationships and therapeutic margins. Pain. 1990;43(1):69-79.

18. Gray PA, Rekling JC, Bocchiaro CM, Feldman JL. Modulation of Respiratory Frequency by Peptidergic Input to Rhythmogenic Neurons in the PreBotzinger Complex. *Science*. 1999;286(5444):1566.
19. Mellen NM, Janczewski WA, Bocchiaro CM, Feldman JL. Opioid-Induced Quantal Slowing Reveals Dual Networks for Respiratory Rhythm Generation. *Neuron*. 2003;37(5):821-6.
20. Harper MH, Hickey RF, Cromwell TH, Linwood S. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1976;199(2):464-8.
21. Scamman FL, Ghoneim MM, Kortilla K. VENTILATORY AND MENTAL EFFECTS OF ALFENTANIL AND FENTANYL. *Anesthesiology*. 1982;57(Supplement):A364.
22. Berkenbosch A, Olievier CN, Wolsink JG, DeGoede J, Ruprecht J. Effects of morphine and physostigmine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1303.
23. Teichtahl H, Wang D, Cunnington D, Quinnell T, Tran H, Kronborg I, et al. Ventilatory Responses to Hypoxia and Hypercapnia in Stable Methadone Maintenance Treatment Patients. *Chest*. 2005;128(3):1339-47.
24. Bailey PL, Lu JK, Pace NL, Orr JA, White JL, Hamber EA, et al. Effects of Intrathecal Morphine on the Ventilatory Response to Hypoxia. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1228-34.
25. Cartwright CR, Ward DS, Henson LC. Effects of alfentanil on the ventilatory response to sustained hypoxia. *Anesthesiology*. 1998;89(3):612-9.
26. Zhang Z, Zhuang J, Zhang C, Zhang Z. Activation of Opioid mu -Receptors in the Commissural Subdivision of the Nucleus Tractus Solitarius Abolishes the Ventilatory Response to Hypoxia in Anesthetized Rats. *Anesthesiology*. 2011;115(2):353-63.
27. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished Ventilatory Response to Hypoxia and Hypercapnia after Morphine in Normal Man. *New England Journal of Medicine*. 1975;292(21):1103-6.
28. Colman AS, Miller JH. Lack of involvement of mu(1) opioid receptors in dermorphin-induced inhibition of hypoxic and hypercapnic ventilation in rat pups. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2002;131(3):199.
29. Romberg R, Olofsen E, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Pharmacodynamic effect of morphine-6-glucuronide versus morphine on hypoxic and hypercapnic breathing in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2003;99(4):788-98.
30. Robinson RW, Zwillich CW, Bixler EO, Cadieux RJ, Kales A, White DP. Effects of Oral Narcotics on Sleep-Disordered Breathing in Healthy Adults. *Chest*. 1987;91(2):197-203.
31. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choinière M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*. 2005;28(6):677.
32. Wang D, Teichtahl H, Drummer O, Goodman C, Cherry G, Cunnington D, et al. Central Sleep Apnea in Stable Methadone Maintenance Treatment Patients. *Chest*. 2005;128(3):1348-56.
33. Rose AR, Catcheside PG, McEvoy RD, Paul D, Kapur D, Peak E, et al. Sleep disordered breathing and chronic respiratory failure in patients with chronic

- pain on long term opioid therapy. Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2014;10(8):847.
34. Sarton E, Dahan A, Van den Elsen M, Olofsen E, Van Kleef J, Teppema L, et al. Acute pain and central nervous system arousal do not restore impaired hypoxic ventilatory response during sevoflurane sedation. *Anesthesiology*. 1996;85(2):295-303.
 35. Molke Borgbjerg F, Nielsen K, Franks J. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. *Pain*. 1996;64(1):123-8.
 36. Camporesi EM, Nielsen CH, Bromage PR, Durant PAC. Ventilatory CO₂ sensitivity after intravenous and epidural morphine in volunteers. *Anesthesia and Analgesia*. 1983;62(7):633-40.
 37. Wells C, Lipton S, Lahuerta J. RESPIRATORY DEPRESSION AFTER PERCUTANEOUS CERVICAL ANTEROLATERAL CORDOTOMY IN PATIENTS ON SLOW-RELEASE ORAL MORPHINE. 1984. p. 739-.
 38. Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero C, Willens JS, Nisbet A, Oakes L, et al. American Society for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid-Induced Sedation and Respiratory Depression. *Pain Management Nursing*. 2011;12(3):118-45.e10.
 39. Taylor SS. Postoperative day one: a high risk period for respiratory events. *The American journal of surgery*. 2005;190(5):752-6.
 40. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KGM. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*. 2003;105(3):415-23.
 41. Pasero CC. Opioid-Induced Sedation and Respiratory Depression: Evidence-Based Monitoring Guidelines. *Journal of perianesthesia nursing*. 2012;27(3):208-11.
 42. Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Kvarstein G. Behandling av postoperativ smerte i sykehus. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2011;131(18).
 43. Mariano ER. Management of acute perioperative pain: UpToDate; 2015 <http://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-perioperative-pain>. (15.10.2015)
 44. Tietze KJ. Pain control in the critically ill adult patient: UpToDate; 2014 <http://www.uptodate.com/contents/pain-control-in-the-critically-ill-adult-patient>. (15.10.2015)
 45. Thoner J. Veileder for behandling av akutt smerte hos voksne: Smerteavdelingen UNN Tromsø; Docmap. Dok.nr PR26304, 2014 https://unn.no/seksjon-avdeling/Documents/Avdelinger/Smerteavdelingen/Veileder_behandling_akutt_smerte_voksne_281114.pdf (10.10.2015)
 46. Tveita T. A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(7):920-5.
 47. Spigset O. G2 Farmakokinetikk og doseringsprinsipper, Norsk Legemiddelhandbok 2013 <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88526>. (10.11.2016)
 48. L 20 Smertestillende legemidler, Norsk Legemiddelhandbok 2015 <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/80005>. (28.10.2015)

49. Giftinformasjonen, Folkehelseinstituttet. Morfin - behandlingsanbefaling ved forgiftning, Helsebiblioteket 2009
<http://www.helsebiblioteket.no/224305.cms>. (21.02.2017)
50. Fredheim OMS, Kvarstein G, Undall E, Stubhaug A, Rustøen T, Borchgrevink PC. Postoperativ smerte hos pasienter innlagt i norske sykehus. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2011;131(18).
51. Faiz KW. VAS - visuell analog skala. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2014;134.
52. Sessler CNC. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;166(10):1338-44.
53. Nisbet ATA. Comparison of selected sedation scales for reporting opioid-induced sedation assessment. Pain management nursing. 2009;10(3):154-64.
54. Johansen I, Blinkenberg J, Arentz-Hansen C, Moen K. Legevakthåndboken: Gyldendal Akademisk; 2015
http://www.lvh.no/naar-det-haster/abcde_primaer-og-sekundaerundersoekelsen/sekundaerundersoekelsen_topp-til-taa-d-disability-bevissthet-nevrologi-glasgow-coma-scale-gcs. (20.02.2017)
55. Prosedyre TILT: Docmap. Dok.nr PR41647, 2006. (07.04.2017)
56. Postoperativ overvåkning av voksne: Docmap. Dok.nr PR41256 (07.04.2017)
57. Tiltak ved mistanke om opioidoverdosering: Docmap. Dok.nr PR37841, 2015. (07.04.2017)
58. Unknown. Opioid Dose Equivalence: Faculty of Pain Medicine ANZCA; 2016 <http://fpm.anzca.edu.au/documents/opioid-dose-equivalence.pdf>. (10.10.2016)
59. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013;118(4):934-44.

Referanse: Camporesi, E.M., et al., Ventilatory CO 2 sensitivity after intravenous and epidural morphine in volunteers.		GRADE	
Anesthesia and Analgesia		Kvalitet	middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med studien er å måle starttidspunkt og varighet for dempning av responsen på CO2 på respirasjonen etter intravenøs og epidural administrasjon av morfin.	<p>Studiedesignet er en randomisert kontrollert studie.</p> <p>10 friske menn i alderen 18-33 år ble inkludert.</p> <p>Deltakerne ble randomisert til to grupper, én som fikk epidural og én som fikk intravenøs administrasjon av morfin. Etter 2-4 uker gjentas forsøket hvor hver gruppe skifter administrasjonsvei.</p> <p>Under forsøket ble deltakerne koblet til et system som kunne kontrollere innåndningsgasser og endetidal CO2, hvor de ble utsatt for hyperkapni og systemet kunne måle ventilatorisk minuttvolum og RF når deltakerne ble utsatt for hyperkapni.</p> <p>Variablene som ble undersøkt var endetidal CO2, respiratorisk minuttvolum og respirasjonsfrekvens. Det ble målt ved 0,5 ,1, 3, 6 og 22 timer i begge gruppene.</p>	En signifikant reduksjon i respons på hyperkapni etter opioidadministrasjon i begge grupper i forhold til baseline, men med signifikante forskjeller mellom de to i omfanget, varighet og karakteristika på reduksjonen i følsomhet for hyperkapni. Ved 22 timer var ventilatorisk minuttvolum signifikant lavere for de som hadde fått epidural enn de som hadde fått intravenøs administrasjon.	<p>Det bør kommenteres at studien bruker et veldig vanskelig språk med mye fagterminologi som gjør den nesten utilgjengelig for lesere som ikke er anestesiloger.</p> <p>Formålet med studien er klart formulert. Randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet, og karakteristika ved de to gruppene er ikke beskrevet, men er av mindre betydning ettersom de begge går gjennom de to ulike modalitetene. Alle deltakerne er gjort rede for ved slutten av studien. Det er ikke blinding av deltaker og observatør i forhold til hvilken administrasjonsvei de mottar medikamentet. Gruppene ble behandlet likt gjennom eksperimentet. Signifikante resultater ved p-verdi <0,05. Det er brukt meanverdier.</p> <p>Resultatene kan overføres til praksis og har betydning for beskrivelse av farmakodynamikk og – kinetikk for de to administrasjonsveiene. Det er et grundig spekter av utfallsmål som er beskrevet. Samlet kvalitetsvurdering blir middelt kvalitet ettersom beskrivelse av radnomiseringsprosedyre mangler og verken deltakere eller observatører er blindet.</p>
Konklusjon			
Respirasjonsdepresjon etter epidural morfin når et maksimalnivå etter flere timer, følger et annet tidsforløp og har annerledes omfang enn ved intravenøs morfin			
Land			
USA			
År data innsamling			
1981?			

Referanse: Bailey, P.L., et al., <i>Effects of Intrathecal Morphine on the Ventilatory Response to Hypoxia</i> . The New England Journal of Medicine		GRADE	
		Kvalitet	middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med studien er å finne ut om intratekal morfin påvirker den respiratoriske responsen på hypoksi.	<p>Studiedesign er randomisert, kontrollert studie.</p> <p>30 menn er randomisert til tre grupper, én gruppe som får IV morfin, en som får intratekal morfin og én placebogruppe. Studien er dobbeltblindet.</p>	Respiratorisk minuttvolum var signifikant lavere under hypoksisk påvirkning for både IV- og intratekal-gruppene sammenlignet med placebogruppen. Etter 12 timer var det kun intratekalgruppen som var signifikant lavere enn placebogruppen.	<p>Formålet med studien er klart formulert. Randomiseringsprosedyre er ikke beskrevet, men gruppe er like i forhold til karakteristika. Alle deltakerne er gjort rede for ved slutten av studien. Blindingen av deltakere og observatører er godt beskrevet og tilfredsstillende, dog kan bivirkninger ha gitt observatører kjennskap til gruppe om de er velkjent med medikamenter og administrasjonsvei. Gruppene har blitt behandlet helt likt.</p> <p>Signifikante resultater benytter p-verdi <0,05. Resultatene kan overføres til klinisk praksis. Alle viktige utfallsmål ble vurdert i studien. Samlet kvalitetsvurdering hadde vært høy kvalitet om randomiseringsprosedyren var beskrevet i artikkelen, men ettersom denne mangler blir samlet vurdering middels kvalitet</p>
Konklusjon	<p>Ventilatorisk respons på hyperkapni og respons på hypoksi under hyperkapni, samt plasmanivåer av morfin og morfinmetabolitter ble målt ved baseline og 1, 2, 4, 6, 8, 10 og 12 timer etter at morfin ble gitt.</p> <p>Utfallet som ble målt var respiratorisk minuttvolum. Resultatene er oppgitt i mean L/min med standardavvik.</p>		
Land			
England			
År data innsamling			
1997-1998			

Referanse: Fredheim, O.M.S., et al., <i>Postoperativ smerte hos pasienter innlagt i norske sykehus</i> . Tidsskrift for Den norske legeforening			GRADE	
			Kvalitet	middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Formålet med studien er å kartlegge prevalensen av postoperativ smerteintensitet ≥ 4 på en 11-punkts numerisk skala første postoperative døgn hos pasienter innlagt i norske sykehus og kartlegge i hvilken grad postoperativ smerte kartlegges systematisk i norske sykehus.	Studien er en tverrsnittstudie utført ved 14 norske sykehus. Pasienter som har gjennomgått elektiv og ø-hjelpskirurgi er inkludert og alle ulike kirurgiske kirurgiske sengeposter er representert. Dagkirurgi og barn under 18 år er ekskludert. Intervju av pasientene er gjort etter alfabetisk rekkefølge for å sikre et representativt utvalg. Det er registrert årsak på de som ikke deltok. Bakgrunnsinformasjon om pasientene er hentet i journal. Pasientenes egenrapportering omfattet seks spørsmål om smerteintensitet (11-punkts numerisk skala), åtte spørsmål om smertebehandlingen og ett spørsmål om hvilket symptom som var mest plagsomt etter operasjon. Deskriptive statistiske analyser.	215 pasienter ble inkludert. 77 pasienter (43%) oppga smerte som mest plagsomme symptom etter operasjon. Gjennomsnittlig smerteintensitet etter operasjon var 3,0. For 38% og 11% var gjennomsnittlig smerte hhv ≥ 4 og ≥ 6 . 192 (91%) oppga at de var fornøyde med smertebehandlingen etter operasjonen. 110 (52%) rapporterte å ha blitt bedt om å angi smerteintensitet på en skala, og hhv 167 (78%) og 160 (78%) blitt spurt om de hadde behov for ekstra smertestillende og om de hadde effekt av de smertestillende medisinene de fikk. Systematisk registrering av smerteintensitet minst tre ganger i døgnet og før og etter behovsanalgetika var dokumentert i journal eller kurve hos 43 (22%) pasienter.	Inklusjonskriteriene i studien er klart definert. Utvalget er representativt for befolkningen. Det er redegjort for hvordan respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert, og årsakene synes ikke å utgjøre noen bias. Svarprosenten er høy (76%). Datainnsamlingen er standardisert. Det er benyttet objektive kriterier for vurdering av utfallsmålene. I dette tilfellet er 11-punkts numerisk smerteskala en av de mest brukte og veldokumenterte metodene for å kartlegge smerteintensitet. Det er benyttet adekvate metoder i dataanalysen. Ettersom dette er en tverrsnittstudie vil GRADE-kriterier for kvalitetsvurdering i utgangspunktet gi lav kvalitet. Tverrsnittstudie er et godt studiedesign for formålet og problemstillingen. Det er ingen punkter i sjekklisten som trekker studien ned og resultatene er anvendbare for å endre praksis for behandling av postoperativ smerte. På grunn av at studien alene kan sies å være anvendbar i klinisk praksis setter jeg samlet kvalitetsvurdering til middels.	
Konklusjon				
Mange pasienter rapporterer sterke smerter første postoperative døgn. Det er et betydelig forbedringspotensial for klartlegging, dokumentasjon og behandling av smerte.				
Land				
Norge				
År data innsamling				
2010				

Referanse: Referanse: Taylor, S.S., Postoperative day one: a high risk period for respiratory events. The American journal of surgery, 2005.			GRADE
		Kvalitet	lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med studien er å identifisere risikofaktorer for post-operativ respirasjonsdepresjon.	Det er en retrospektiv kasus-kontroll-studie. Inklusjonskriterier var pasienter som har gjennomgått kirurgia major, var >18 år og tilbrakte mer enn 24 timer på sykehus postoperativt. Traume-pasienter ble ekskludert. Blant disse pasientene ble pasienter som hadde mottatt nalokson videre undersøkt. Neste inklusjonskriterie var at pasienten hadde hatt en såkalt "respiratory event". Definisjonen på dette var RF <10 og /eller SpO2 <90% under postoperativ behandling med opioider som ble reversert med nalokson. Kontrollgruppen ble selektert med frekvens matching for prosedyrekode (operativt inngrep), diagnose-relaterte grupper og år for kirurgi. Variabler som ble undersøkt var alder, kjønn, varighet på oppholdet, tidligere sykehistorie, kirurgisk prosedyre, og administrasjonsvei og type opioid i den postoperative perioden. Tidligere sykehistorie ble kategorisert som hjertesykdom, lungesykdom, nyresykdom og leversykdom. Innenfor dette ble hjertesvikt, KOLS, søvnapne og endestadie nyresykdom undergruppe-variabler.	62 pasienter med postoperativ respirasjonsdepresjon ble identifisert. I gruppen med respirasjonsdepresjon, fant 77,4% av episodene sted innenfor 24 timer etter operasjon. Av disse var 56,5% innen for 12 timer. Det var ingen dødsfall. Av risikofaktorer viste det seg at alder 65 år eller eldre (OR 2,34. KI 1,14-4,82), pasienter med KOLS (OR5,09. KI 1,05-24,64) og pasienter med mer enn én sykdom i hjerte, lunge, lever eller nyre (OR 2,07. KI 1,01-4,25) hadde større risiko for postoperativ respirasjonsdepresjon. Pasienter som fikk hydromorphone som opioid hadde også større risiko enn kontrollene.	Begge studiegruppene har hatt de samme inklusjonskriteriene og er for formålet sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer. Kasusgruppen er godt beskrevet. Det er noe uklart hvorvidt kasusgruppen overhodet ikke hadde respirasjonsdepresjon. For eksempel kan de ha hatt RF <10 forårsaket av opioider, men ha blitt støtteventilert i stedet for å få nalokson. Det er i studien tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer, for eksempel er det gjort egne subgruppeanalyser for KOLS, søvnapne, endestadie nyresykdom og hjertesvikt. Den største svakheten med studien slik jeg ser det er at mengde opioider gitt i den postoperative perioden ikke er tatt med som en egen variabel. Kun type opioid og adm-vei er tatt med. Dosen opioid er sannsynligvis en av de viktigste risikofaktorene for å få respirasjonsdepresjon. Sammenligning av total opioid-dose mellom de to gruppene ville gjort at de hadde kontroll på den viktigste konfunderende faktoren. Videre er det uklart om observatør er blindet. Responsraten er ikke aktuell da det er en database-studie. Ettersom dette er en kasus-kontroll-studie er det middels evidens for resultatene. Hovedkonklusjonen er egentlig rent deskriptiv. Når det gjelder resultatene som går på pasient-relaterte risikofaktorer, så har ikke forfatterne kontroll på alle konfunderende faktorer og dette trekker ned. Samlet kvalitetsvurdering for hele studien er lav kvalitet.
Konklusjon	Konklusjonen i studien er at det de første 24 timene postoperativt utgjør en høyrisiko-periode for respirasjonsdepresjon, basert på deskriptive resultater hvor 77,4% av episodene med respirasjonsdepresjon fant sted innenfor 24 timer post-op.		
Land	USA		
År data innsamling	Oktober 2002- september 2004		
	Studien har ikke definert en eksposisjon i og for seg, men undersøker flere ulike risikofaktorer som mulige prediktorer.		

Referanse: Tveita, T., A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. Acta anaesthesiologica Scandinavica			GRADE
			Kvalitet
			høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med studien er å sammenligne sikkerhet og analgetisk effekt mellom intramuskulær og intravenøs administrasjon av morfin i postoperativ smertebehandling.	40 pasienter av begge kjønn som skulle gjennomgå elektiv hofteprotese-kirurgi ble inkludert. Eksklusjonskriterier var alder >75 år, redusert kognitiv funksjon, preoperativ morfin-behandling, kronisk smerteproblematikk, kjent CAVE morfin, ASA-skår IV og kjent lungesykdom.	38 pasienter fullførte studien. IV-gruppen hadde liten, men signifikant økning i paco ₂ 5, 10 og 15 minutter etter administrasjon sammenlignet med IM-gruppen. IV-gruppen hadde signifikant raskere analgetisk effekt, samt signifikant bedring i smerteintensitet mellom 5 og 25 minutter sammenlignet med IM-gruppen. IV-gruppen var så vidt, men signifikant mer sedert enn IM-gruppen 5 og 10 minutter etter administrasjon.	Formålet med studien er klart formulert. Randomiseringsprosedyren er tilfredsstillende og det er ingen signifikante forskjeller i karakteristikker i de to gruppene. Frafall ved slutten av studien er redegjort for og har ikke betydning for resultatene. Blinding var godt gjennomført, både for deltaker og observatør. Gruppene er likt behandlet. Resultatene er presentert som mean-verdier med standardavvik. Signifikans er gitt som p-verdi < 0,05. Alle viktige utfallsmål er vurdert i denne studien og målemetodene er pålitelige. Resultatene i denne studien kan overføres til klinisk praksis, men studier med flere pasienter, større doser og høyere smertenivå vil styrke resultatene.
Konklusjon	Videre ble pasienter med alvorlig sirkulasjons- eller respirasjonskomplikasjoner relatert til anestesen ekskludert.		Resultatene er presentert som mean-verdier med standardavvik. Signifikans er gitt som p-verdi < 0,05. Alle viktige utfallsmål er vurdert i denne studien og målemetodene er pålitelige. Resultatene i denne studien kan overføres til klinisk praksis, men studier med flere pasienter, større doser og høyere smertenivå vil styrke resultatene.
En 10 mg bolusdose IV morfin gitt til pasienter med moderat smerte etter operasjon gir ikke alvorlig respirasjonsdepresjon, men gir raskere og bedre initiell smertelindring enn 10 mg gitt IM IV morfin gitt som dose på 10 mg er godt tolerert dersom det er en viss smerteintensitet når det administreres. Sikkerheten ved administrasjon av IV morfin i klinikken trenger ytterligere forskning i kontrollerte studier.	Pasientene ble gitt 10 mg IM eller IV morfin på et spesifikt smertenivå. Randomisert og dobbelt-blindet. Tid til analgetisk effekt (målt på en 11-punkts numerisk rating-skala), respirasjonsfunksjon (paco ₂ , psO ₂ og respirasjonsfrekvens), sedasjon (5-punkts verbal rating skala) og hemodynamisk funksjon ble målt med 5-min intervaller i 25 minutter og deretter i 10-min intervaller i to timer.		Ettersom det er en RCT er utgangspunktet høy kvalitet. Jeg har ikke funnet noen momenter ved studiedesignet som trekker ned. Samlet sett er studien av høy kvalitet.
Land			
Norge			
År data innsamling			
2008			