

## STAND VAN ZAKEN

# Morfine geïndiceerd bij patiënten met astma cardiale?

## AANWIJZINGEN VOOR NEGATIEVE EFFECTEN VAN MORFINE

Thijs W.H. Flinsenberg, Joep van der Leeuw, Asaf Gafni, Antonie J.H.H.M. van Oostrom en Jeroen P.H. van Wijk

**Morfine heeft volgens de huidige Nederlandse en Europese richtlijnen een plaats bij de behandeling van patiënten met astma cardiale.**

**Er zijn geen onderzoeken die een verbetering van objectieve parameters laten zien bij gebruik van morfine bij patiënten met astma cardiale.**

**Enkele grote retrospectieve cohortstudies suggereren een verhoogd risico op mortaliteit wanneer morfine wordt gebruikt bij patiënten met astma cardiale, ook na correctie voor confounders. Daarnaast is morfine mogelijk geassocieerd met een verhoogde kans op opname op de intensive care.**

**Men dient terughoudend te zijn met het gebruik van morfine bij patiënten met astma cardiale.**

Een 74-jarige man met in zijn voorgeschiedenis een myocardinfarct – zijn ejectiefraction bedraagt 30% – wordt door de ambulance binnengebracht op de SEH met klachten van hevige dyspneu en transpireren. Onder verdenking van een astma cardiale krijgt patiënt onderweg zuurstof, 80 mg furosemide en tweemaal 2 mg morfine intraveneus toegediend. Op de SEH heeft de patiënt een zuurstofsaturatie van 78%, een ademhalingsfrequentie van 40/min, een polsslag van 135/min en een bloeddruk van 180/100 mmHg. Bij auscultatie horen we crepitaties over de basale longvelden. De diagnose ‘astma cardiale’ wordt bevestigd. Ondanks maximale zuurstoftoediening, nogmaals 80 mg furosemide intraveneus en herhaaldelijke toediening van nitroglycerinespray sublinguaal wordt patiënt respiratoir insufficiënt, waarop hij wordt overgeplaatst naar de IC. De vraag rijst of het toedienen van morfine bijgedragen heeft aan de behandeling, of juist averechts heeft gewerkt.

Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.

Afd. Interne Geneeskunde: dr. T.W.H. Flinsenberg en

dr. J. van der Leeuw, aiossen interne geneeskunde;

dr. J.P.H. van Wijk, internist-endocrinoloog.

Afd. Cardiologie: dr. A.J.H.H.M. van Oostrom,

cardioloog-elektrofysioloog.

Medisch Centrum Alkmaar, afd. Spoedeisende Hulp, Alkmaar.

Drs. A. Gafni, SEH-arts.

Contactpersoon: dr. T.W.H. Flinsenberg

(thijsflinsenberg@gmail.com).

**M**orfine wordt al decennialang gebruikt bij de behandeling van astma cardiale (acuut hartfalen). Zowel in de Nederlandse als Europese richtlijnen heeft morfine voor deze indicatie een centrale plaats, naast behandeling met nitraten en lisdiuretica.<sup>1-3</sup> De Europese richtlijn stelt dat morfine met name vroeg in de behandeling van astma cardiale geïndiceerd is, vooral bij patiënten met onrust of ernstige dyspneu.<sup>3</sup> De Nederlandse ambulance-richtlijn volgt dit advies.<sup>2</sup>

## UITLEG

**'Propensity score matching'**

Voor 'confounding bij indication' kan gecorrigeerd worden met een 'propensity score'. Hierbij berekent men de kans dat iemand een behandeling krijgt op basis van confounders, zoals de leeftijd van de patiënt en de mate van dyspneu. Vervolgens worden de deelnemers gegroepeerd aan de hand van deze kans (= propensity score). Binnen een subgroep heeft iedereen dezelfde kans op behandeling, ongeacht de confounders. Nu kan per groep het effect geschat worden, in dit geval het effect van morfine op overleving.

Recent lieten 2 grote retrospectieve cohortstudies echter een mogelijk nadeel zien van morfine bij patiënten met astma cardiale.<sup>4,5</sup> Toediening van morfine was in deze studies geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. In de Amerikaanse richtlijn wordt morfine mede hierdoor niet meer geadviseerd bij de behandeling van patiënten met astma cardiale.<sup>6</sup> Aangezien deze patiënten in Nederland vrijwel altijd met morfine worden behandeld, besloten wij de werking, rationale en de wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van morfine bij astma cardiale tegen het licht te houden.

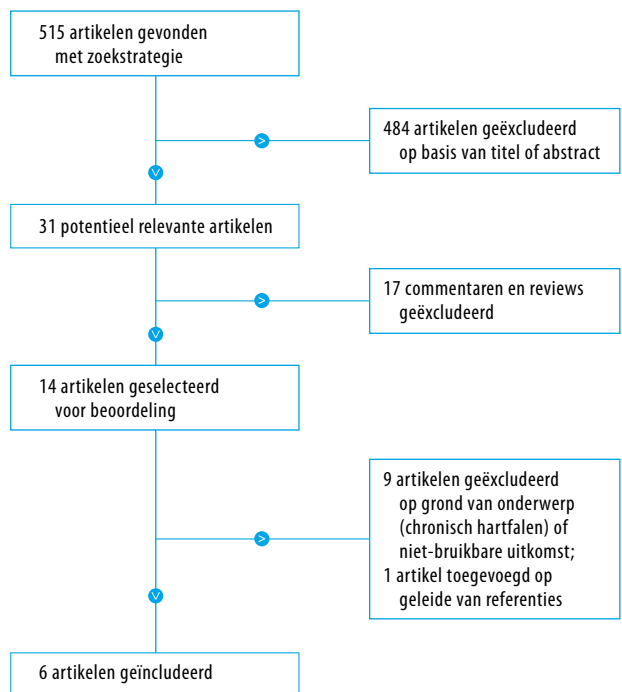
**RATIONALE EN FYSIOLOGIE**

Morfine is een agonist voor de mu( $\mu$ )-, kappa( $\kappa$ )-, en in mindere mate de delta( $\delta$ )-receptoren van het centraal zenuwstelsel. Het analgetisch effect is met name te danken aan de binding aan de  $\mu$ -receptor. In hogere doseringen kan dit ook voor ademhalingsdepressie zorgen. Binding aan de  $\kappa$ -receptor induceert sedatie en miosis.<sup>7</sup> Morfine is bewezen effectief bij de bestrijding van dyspneu, onafhankelijk van de oorzaak,<sup>8,9</sup> en wordt daarom onder andere toegepast in de palliatieve setting.<sup>10,11</sup> Hoe morfine zorgt voor een afname van dyspneu is onbekend.<sup>7</sup> De rationale achter het gebruik van morfine bij astma cardiale is tweeledig. Enerzijds wordt het gebruikt om dyspneu en de daarbij optredende angst te bestrijden. Anderzijds is de gedachte dat morfine de vullingsdruk ('pre-load') en in minder mate de 'afterload' van het hart vermindert. Deze theorie wordt gestaafd met dierexperimenteel onderzoek.<sup>12,13</sup> Er zijn echter weinig studies gedaan om dit effect bij mensen te beoordelen.

**WEL OF GEEN VASODILERENDE WERKING?**

Het bewijs voor een vasodilerende werking van morfine stamt voornamelijk uit de jaren 70.<sup>14-17</sup> Het exacte werkingsmechanisme en de betrokken receptoren staan ter discussie.<sup>15,16</sup> In deze studies kregen gezonde vrijwilligers morfine – vaak 15 mg i.v. – en vervolgens werd gekeken

naar de veneuze vaattonus, meestal in de arm, en naar het bloedvolume in het veneuze systeem. Een van de studies liet zien dat de vaattonus afnam.<sup>15</sup> Deze onderzoekers concludeerden daaruit dat het effect van morfine op de pre-load voortkomt uit een dilatatie van het perifere veneuze en arteriële systeem.<sup>15</sup> Een andere studie toonde een toename van de doorstroming van het splanchnische vaatbed na toediening van morfine, echter zonder dat hierbij de drukken in het rechter atrium verminderden.<sup>17</sup> Verder is gesuggereerd dat specifiek bij patiënten met pulmonaal oedeem meer vasodilatatie optreedt na toediening van morfine, omdat bij deze patiënten een deel van het probleem zou kunnen berusten op een toegenomen vaattonus. Onderzoek bij 13 patiënten met pulmonaal oedeem en 22 gezonde controlepatiënten kon dit echter niet bevestigen.<sup>14</sup> Deze studie liet overigens wel een klein, maar significant effect zien op de vaattonus en pooling van bloedvolume in de venen na toediening van morfine, wat indirect pleit voor een verlaging van de pre-load.<sup>14</sup> Daarnaast is onderzocht wat het effect is van morfine op de hemodynamiek wanneer het gebruikt wordt als analgeticum bij patiënten met een acuut coronair syndroom. In 3 studies met ieder tussen de 15 en 20 patiënten had morfine zeer wisselende effecten op de centrale hemodynamiek.<sup>18-20</sup>



**FIGUUR** Stroomschema van de selectie van artikelen in een literatuuronderzoek naar het effect van morfine bij patiënten met acuut hartfalen of acuut coronair syndroom.

**TABEL** Overzicht van onderzoek naar het effect van morfine bij patiënten met astma cardiale.

indicatie voor morfine; jaar van publicatie	aantal patiënten	uitkomstmaat	oddsratio*	95%-BI
astma cardiale; 1987 <sup>21</sup>	57	verslechtering van symptomen	27,0†	1,2-588,2
astma cardiale; 1999 <sup>22</sup>	181	IC opname	3,09	1,54-630
astma cardiale bij NSTEMI; 2005 <sup>4</sup>	57.039	mortaliteit	1,48	1,33-1,64
astma cardiale; 2008 <sup>5</sup>	140.000	mortaliteit	4,84	4,52-5,18
astma cardiale; 2010 <sup>23</sup>	1.048	mortaliteit	1,27	0,80-2,02
astma cardiale bij ACS; 2011 <sup>24</sup>	4.102	mortaliteit	1,2	0,6-2,5

NSTEMI = myocardinfarct zonder ST-elevatie op het ecg.

\* De oddsratio betreft de associatie van de uitkomstmaat bij behandeling met morfine versus geen morfine, tenzij anders vermeld.

† Deze oddsratio beschrijft de vergelijking van behandeling met nitroglycerine en furosemide versus morfine en furosemide.

Of deze studies te vertalen zijn naar de klinische situatie bij patiënten met astma cardiale is maar zeer de vraag. Ten eerste beschrijven de studies een relatief klein effect van morfine op de perifere circulatie. Een vermindering van de pre-load is niet eenduidig geobjectiveerd. Ten tweede werd een dosering van meestal 15 mg i.v. onderzocht, waarbij het effect pas na 15-30 min werd geëvalueerd. De meest gangbare protocollen voor de behandeling van astma cardiale hanteren een dosering van 2-5 mg i.v., waarbij binnen enkele minuten een effect verwacht wordt.<sup>1-3</sup>

### KLINISCHE STUDIES BIJ ASTMA CARDIALE

We doorzochten PubMed op klinische studies die het effect van morfine bij patiënten met acuut hartfalen of acuut coronair syndroom beschrijven (figuur).

De volgende termen werden gebruikt om te zoeken in titel en abstract: (“heart failure” OR “cardiac failure” OR “pulmonary edema” OR “pulmonary oedema” OR ADHF OR “acute coronary syndrome” OR ACS OR “chest pain” OR “myocardial infarction”) AND (morphine OR opioïd OR opiates). Dit resulteerde in 515 studies die we screenen op titel en abstract. Reviews, commentaren en studies met betrekking tot chronisch hartfalen werden geëxcludeerd. Uiteindelijk includeerden we 6 relevante studies, die zijn samengevat in de tabel.

De oudste studie is een retrospectief onderzoek naar het effect van verschillende behandelprotocollen bij 57 patiënten met astma cardiale.<sup>21</sup> De uitkomstmaten waren zowel subjectieve als objectieve parameters, die werden verwerkt in een scoringssysteem gebaseerd op ademhalingsfrequentie, hartfrequentie, bloeddruk, crepities, dyspneu en mentale status. De klachten namen het meest af in de groep die werd behandeld met furosemide en nitroglycerine. Bij de groepen waar morfine in het

behandelprotocol was opgenomen werd minder afname van de klachten gezien. Verbetering van de klinische situatie werd voornamelijk toegeschreven aan nitroglycerine. Morfine, in dit geval 3 mg i.v., had in deze studie dus een negatief effect op de klinische situatie.

In 1999 verscheen een studie over de relatie tussen morfine bij patiënten met astma cardiale en de kans op een opname op de intensive care.<sup>22</sup> Er werd retrospectief gekeken naar 181 patiënten die zich presenteerden met acuut hartfalen, al dan niet met respiratoire insufficiëntie. In deze studie ging het gebruik van morfine gepaard met een verhoogde kans op intensive care opname (oddsratio (OR): 3,09; 95%-BI: 1,54-630). De auteurs suggereren dat dit effect mogelijk een gevolg is van door morfine geïnduceerde ademdepressie. Er werd echter niet gecorrigeerd voor andere risicofactoren.

Een recente grote cohortstudie beschrijft ruim 50.000 patiënten die zich presenteerden met pijn ten gevolge van een myocardinfarct zonder ST-elevatie op het ecg (NSTEMI), van wie 22% ook tekenen had van hartfalen.<sup>4</sup> Ruim 30% van de patiënten kreeg morfine binnen 24 uur na presentatie. Deze studie laat een verhoogde mortaliteit zien bij patiënten die met morfine zijn behandeld (OR: 1,48; 95%-BI: 1,33-1,64). Overige uitkomstmaten waren myocardinfarct, cardiogene shock en hartfalen, die alle iets vaker voorkwamen bij de patiënten die met morfine waren behandeld. Ook vergeleek deze studie morfine met nitroglycerine. Patiënten die werden behandeld met morfine hadden een slechtere uitkomst, ook in combinatie met nitroglycerine, dan patiënten die alleen met nitroglycerine werden behandeld. In deze studie is gecorrigeerd voor bias met ‘propensity score matching’, een methode die eerder in dit tijdschrift is besproken (zie ook de uitleg).<sup>23</sup> Er werd gematcht voor onder andere leeftijd, ST-segmentveranderingen en verhoogde cardiale-enzymwaarden. Dit had echter geen

## LEERPUNTEN

- Er zijn geen studies die een positief effect laten zien van het gebruik van morfine bij de behandeling van astma cardiale.
- Gebruik van morfine bij patiënten met astma cardiale is mogelijk geassocieerd met verhoogde kans op IC-opname en verhoogde mortaliteit.
- Wees terughoudend met het gebruik van morfine bij patiënten met astma cardiale.

invloed op de nadelige uitkomst van morfine als behandeling, met als belangrijkste uitkomst een hogere mortaliteit (OR: 1,41; 95%-BI: 1,26-1,57). Het effect was evenmin toe te schrijven aan suboptimale medische zorg of ernstigere vormen van hartfalen.<sup>4</sup>

Bij een cohort van maar liefst ruim 140.000 patiënten met acuut hartfalen, van wie er ruim 20.000 behandeld werden met morfine i.v., werd een verhoogde mortaliteit waargenomen bij de patiënten die morfine hadden gekregen (OR: 4,84; 95%-BI: 4,52-5,18).<sup>5</sup> Tevens was de ligduur verlengd en gingen er meer patiënten naar de intensive care wanneer zij met morfine waren behandeld. Aangezien ook dit een retrospectieve studie was, hebben de onderzoekers gecorrigeerd voor factoren die geassocieerd zijn met verhoogde mortaliteit (ureumwaarde, creatinewaarde, bloeddruk, hartfrequentie, leeftijd, dyspneu in rust, chronische dialyse, verhoogde troponinewaarde). Ook na correctie bleef het risico op mortaliteit verhoogd.<sup>5</sup> De gegevens uit de multicentrische 3CPO-studie werden gebruikt om retrospectief te kijken naar het effect van morfine, nitraten en diuretica bij 1048 patiënten met astma cardiale.<sup>24</sup> De 7-daagse mortaliteit werd niet significant beïnvloed door het toedienen van morfine bij deze patiënten (OR: 1,27; 95%-BI: 0,80-2,02). Patiënten die met morfine waren behandeld hadden in deze studie overigens wel een significant trager herstel op metabool gebied – uitgedrukt als verandering in pH –, ook na correctie voor confounders.

In 2011 werd in een retrospectief onderzoek gekeken naar de behandeling van astma cardiale in een cohort van 4102 patiënten.<sup>25</sup> Slechts 218 (9,3%) van hen werd met morfine behandeld. Het ging hierbij om klinisch slechtere patiënten met onder andere vaker een acuut coronair syndroom en een hogere Killip-klasse (hoe hoger de Killip-klasse, des te ernstiger het hartfalen). De mortaliteit bij patiënten in deze groep was dan ook hoger (OR: 2,0; 95%-BI: 1,1-3,5). Na 'propensity score matching' was dit effect echter niet meer significant (OR: 1,2; 95%-BI: 0,6-2,5). De onderzoekers concluderen dat morfine mogelijk veilig is bij patiënten met astma cardiale ten gevolge van een acuut coronair syndroom.

## CONCLUSIE

Er is slechts een beperkt aantal studies gedaan naar het effect van morfine bij patiënten met astma cardiale (zie de tabel). Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde studies verricht. Tot op heden zijn er geen studies die een voordeel van morfine laten zien op subjectieve of objectieve uitkomstmaten. In de oudste studie, uit 1987, was morfine zelfs geassocieerd met een verergering van klachten, uitgedrukt in een scoringssysteem met diverse parameters. In die studie werd echter niet gecorrigeerd voor confounders; het zou dus kunnen dat de patiënten die morfine kregen toegediend klinisch slechter waren dan de patiënten die geen morfine hadden gekregen.

De 2 grote retrospectieve cohortstudies suggereren dat gebruik van morfine bij patiënten met astma cardiale is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit, ook na correctie voor confounders (observationeel onderzoek, bewijsklasse C).<sup>4,5</sup> Daarnaast was morfine geassocieerd met verhoogde kans op IC-opname en mechanische ventilatie. Een mogelijke verklaring voor deze nadelige uitkomsten is ademdepressie, waardoor relatieve hypoventilatie en hypercapnie kan ontstaan. Dit kan uiteindelijk resulteren in respiratoire insufficiëntie en sterfte.

Bij de studies naar astma cardiale die secundair was aan een acuut myocardinfarct speelt mogelijk ook mee dat morfine de plaatjesremming door clopidogrel negatief beïnvloedt, waardoor de infarctgrootte kan toenemen.<sup>26</sup> Tevens blijft indicatiebias een belangrijke kanttekening bij retrospectief onderzoek, ook al hebben de onderzoekers gepoogd hiervoor te corrigeren.

Wij concluderen dat er opvallend weinig onderzoek is verricht naar het effect van morfine bij patiënten met astma cardiale. Prospectief gerandomiseerd onderzoek hiernaar is duidelijk gewenst. Het huidige bewijs pleit echter tegen het gebruik van morfine bij astma cardiale; er zijn immers geen voordelen aangetoond en het gebruik van morfine gaat mogelijk geassocieerd met verhoogd risico op IC-opname en sterfte. Derhalve dient men naar onze mening terughoudend te zijn met het gebruik van morfine bij patiënten met astma cardiale. Op grond van de huidige bewijsvoering adviseren wij, in navolging van de Amerikaanse richtlijnen, morfine uit de huidige richtlijn voor astma cardiale te halen.<sup>6</sup>

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 oktober 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9388

> **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A9388](http://WWW.NTVG.NL/A9388)**

## LITERATUUR

- 1 Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. NHG-Standaard Hartfalen (Tweede herziening). Huisarts Wet. 2010;53:368-389.
- 2 Ambulance Protocol LPA. 8, richtlijn astma cardiale (hoofdstuk 6.3). Zwolle: Vereniging Ambulancezorg Nederland; 2014.
- 3 McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur J Heart Fail. 2012;14:803-69.
- 4 Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al; CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J. 2005;149:1043-9.
- 5 Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emerg Med J. 2008;25:205-9.
- 6 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128:e240-e327.
- 7 Informatorium Medicamentorum, samengesteld door het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP. Den Haag: KNMP; 2015.
- 8 Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. J Clin Oncol. 2008;26:2396-404.
- 9 Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2008;5:90-100.
- 10 Richtlijn Palliatieve zorg voor mensen met COPD. Amersfoort: Long Alliantie Nederland; 2011.
- 11 Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Bradley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002066.
- 12 Henney RP, Vasko JS, Brawley RK, Oldham HN, Morrow AG. The effects of morphine on the resistance and capacitance vessels of the peripheral circulation. Am Heart J. 1966;72:242-50.
- 13 Vasko JS, Henney RP, Oldham HN, Brawley RK, Morrow AG. Mechanisms of action of morphine in the treatment of experimental pulmonary edema. Am J Cardiol. 1966;18:876-83.
- 14 Vismara LA, Leaman DM, Zelis R. The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. Circulation. 1976;54:335-7.
- 15 Zelis R, Mansour EJ, Capone RJ, Mason DT. The cardiovascular effects of morphine. The peripheral capacitance and resistance vessels in human subjects. J Clin Invest. 1974;54:1247-58.
- 16 Grossmann M, Abiose A, Tangphao O, Blaschke TF, Hoffman BB. Morphine-induced venodilation in humans. Clin Pharmacol Ther. 1996;60:554-60.
- 17 Leaman DM, Levenson L, Zelis R, Shiroff R. Effect of morphine on splanchnic blood flow. Br Heart J. 1978;40:569-71.
- 18 Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, et al. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. Am J Med. 1976;60:949-55.
- 19 Alderman EL, Barry WH, Graham AF, Harrison DC. Hemodynamic effects of morphine and pentazocine differ in cardiac patients. N Engl J Med. 1972;287:623-7.
- 20 Thomas M, Malmcrona R, Fillmore S, Shillingford J. Haemodynamic effects of morphine in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J. 1965;27:863-75.
- 21 Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. Chest. 1987;92:586-93.
- 22 Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME, McDermott P, Moyer V. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. Am J Emerg Med. 1999;17:571-4.
- 23 Groenwold RHH. 'Propensity scores' in observationeel onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6179.
- 24 Gray A, Goodacre S, Seah M, Tilley S. Diuretic, opiate and nitrate use in severe acidotic acute cardiogenic pulmonary oedema: analysis from the 3CPO trial. QJM. 2010;103:573-81.
- 25 Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al; Heart Failure Survey in Isarel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. Acute Card Care. 2011;13:76-80.
- 26 Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2014;63:630-5.