

Har totalintravenøs anestesi fordeler i den postoperative fase fremfor blandingsanestesi?

Sammendrag

Bakgrunn. Formålet med studien var å sammenlikne blandingsanestesi med isofluran og fentanyl med totalintravenøs anestesi med propofol og remifentanyl i forhold til smerte, kvalme, liggetid og kostnad.

Materiale og metode. Dette er en prospektiv, ikke-randomisert, anestesebasert dobbeltblind studie med pasienter rekruttert fortløpende til laparoskopisk gynekologisk dagkirurgi. Pasientene fikk premedikasjon med paracetamol og diklofenak. Blandingsanestesigruppen fikk propofol, isofluran, fentanyl, vekuronium, N₂O og O₂, totalintravenøsgruppen fikk propofol, remifentanyl, vekuronium, N₂O og O₂. Postoperativt ble paracetamol og ketobemidon gitt mot smerter, metoklopramid og ondansetron mot kvalme. Pasientene skulle angi smerte og kvalme på en visuell analog skala etter 4 t og 24 t postoperativt.

Resultater. Det var et protokollbrudd i det at færre pasienter i totalintravenøsgruppen fikk paracetamol i forbindelse med premedikasjon (16/26 versus 8/27, $p < 0,001$). Disse pasientene hadde et høyere forbruk av ketobemidon og høyere VAS-skåre for smerter etter 24 t. Etter 24 t var VAS-skåre for kvalme signifikant høyere for totalintravenøsgruppen (1,87 versus 3,21, $p = 0,014$). Liggetiden var lik, mens medikamentkostnadene var høyere i totalintravenøsgruppen (gjennomsnitt kr 211 versus kr 285, $p < 0,001$).

Fortolkning. Under laparoskopisk gynekologisk dagkirurgi gav bruk av totalintravenøs anestesi mer kvalme og høyere kostnad enn blandingsanestesi. Ingen av metodene kan anbefales fremfor den andre, siden dette er en ikke-randomisert studie.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Geir Ole Laberg
Jan Petter Leirvåg
Joost Leeuwenberg
Anestesiavdelingen
Førde Sentralsjukehus
6807 Førde

Roberto Bergamaschi
Avdeling for forskning og utvikling
Helse Førde HF
6807 Førde

Det er i de senere årene kommet en rekke nye anestesimedikamenter med kortere virketid enn de tradisjonelt brukte. Eksempler er anestesimidlet propofol og det potente opioidet remifentanyl, som har en halvering i serumkonsentrasjon etter en times stabil anestesi på henholdsvis 12 min og 4 min (1, 2). Ny viten om farmakokinetikk og utvikling av datastyrt intravenøse pumper muliggjør også en mer nøyaktig dosering av disse medikamentene, slik at pasienten våkner fortere opp etter avslutning av generell anestesi (3–6). Dette gjør at de hurtigere kan tas ut av operasjonsstuen etter inngrepet, og fordi de er mer våkne, krever de mindre tilsyn og oppfølging postoperativt.

Det er også vist at kontinuerlig bruk av propofol under anestesi gir lavere forekomst av kvalme i de første timene postoperativt (7, 8). Imidlertid er det også potensielt negative aspekter ved å ta i bruk denne type moderne medikamenter. Kort virketid av opioidet som gis under anestesi kan føre til at pasienten våkner opp med mer smerte enn når tradisjonelle opioider med mer langsom eliminering brukes. Dette kan igjen føre til at man må gi mer opioider i den postoperative fasen, noe som kan resultere i somnolens, respirasjonshemming og kvalme.

Formålet med denne studien var å sammenlikne totalintravenøs anestesi basert på propofol og remifentanyl med blandingsanestesi med tanke på smerte- og kvalme i den postoperative fasen, samt liggetid, etter et standardisert dagkirurgisk inngrep. I den forbindelse ønsket vi også å kartlegge enkelte økonomiske aspekter.

Metode

Dette er en prospektiv, ikke-randomisert, anestesebasert dobbeltblind studie med en nytte-kostnad-analyse av pasienter rekruttert fortløpende. Inklusjonskriterier var voksne pasienter innlagt til dagkirurgisk elektiv laparoskopisk gynekologisk kirurgisk behandling ved Kvinneklinikken ved Førde Sentralsjukehus i et tidsrom på ti måneder.

Det var fem eksklusjonskriterier: alvorlig generell sykdom (ASA-klasse 3 eller 4), allergi overfor ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter eller annen planlagt medikasjon, alder under 18 år eller over 50 år, kroppsvekt over 100 kg; uttalt psykisk lidelse. Studiens primære endepunkt var å sammenlikne blandingsanestesiens 24-timers kliniske utslag med utslaget hos totalintravenøsgruppen. Liggetid ble brukt som utfallsparameter, samt variablene smerter og kvalme. Liggetid er definert som tiden fra kirurgislutt til pasienten reiser fra sykehuset. Studiens sekundære endepunkt var å utføre en nytte-kostnad-analyse. Denne ble forenklet ved at det kun ble beregnet kostnader knyttet til pre-, per- og postoperativ medikasjon av pasientene. Etter godkjenning av Helse Førdes forskningskomité ble pasientene inkludert etter skriftlig informert samtykke.

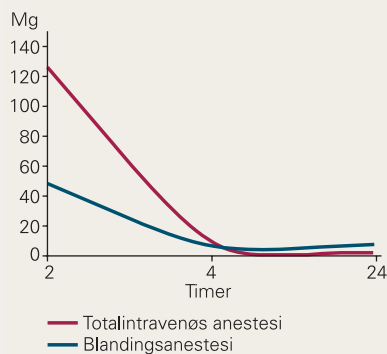
Fordeling av pasienter til anestesitypene var anestesebasert. To anestesisykepleiere som hadde fått opplæring og erfaring med bruk av totalintravenøs anestesi brukte denne metoden, mens de øvrige pasientene fikk blandingsanestesi av 12 anestesisykepleiere. All postoperativ vurdering var dobbeltblind ved at pasientene selv og personalet som vurderte pasientene ikke fikk informasjon om hvilken anestesimetode som var benyttet. Preoperativt ble pasienten intervjuet om tidligere postoperativ kvalme eller generell kvalmetendens, samtidig som vedkommende ble forklart bruken av visuell analog skala (VAS-skåre, 0–10 cm linjal) for senere registrering av postoperativ smerte og kvalme. Alle pasientene fikk rektal premedikasjon med paracetamol 1 g og diklofenak 100 mg for postoperativ smerteprofylakse. I totalintravenøsgruppen ble propofol gitt med en datastyrt pumpe som ut fra farmakokinetisk modellering og innplottning av vekt og alder gir medikament til antatt, forutbestemt serumkonsentrasjon (target control infusion, TCI, Diprifu-



Hovedbudskap

- Nye, korttidsvirkende anestesimedikamenter gir raskt våkne pasienter
- Tid på sykehuset var lik for pasienter i begge grupper
- Pasienter som får analgesi med remifentanyl, bør få supplering av annen smertelindring mot slutten av inngrepet

Figur 1



Summen av gitt dose ketobemidon innenfor hver anestesigruppe i tidsintervallene frem til 2 t, 2–4 t og 4–24 t postoperativt

sor, Astra Zeneca, UK). Under innledningen ble serumkonsentrasjon satt til 4–6 µg/ml, for anestesevedlikehold ble 2–3 µg/ml benyttet. Remifentanyl ble gitt med 0,5 µg/kg/min under innledning av anestesi, redusert til 0,15–0,30 µg/kg/min senere. I blandingsanestesigruppen ble det innledet med fentanyl 1–1,5 µg/kg og propofol 2 mg/kg bolusdose. Fentanyl 1,5–2,5 µg/kg ble gitt ved kirurgistart, for øvrig ble isofluraninhalasjon 0,8–1,5 % gitt for vedlikehold.

I begge grupper ble vekuronium 0,06 mg/kg brukt forut for endotrakeal intubasjon. Etter intubasjon ble pasientene ventilert med 66 % lystgass i oksygen i et sirkelsystem. Vekuroniumdosen er så lav at spontan reversering til 95 % av normal muskelstyrke oppnås etter 20–30 minutter (9). På bakgrunn av den lave vekuroniumdosen ble behovet for rever-

sering av den nevro-muskulære blokaden klinisk vurdert av anestesen. Ved behov for reversering skulle det gjøres med glykopyrron 0,5 mg og neostigmin 2,5 mg. I begge grupper ble all anestesimedikasjon stoppet når kirurgen startet å sy hud. Alle pasienter fikk standard væskeinfusjon med krystalloider og anestesimonitorering med overvåking av EKG, ikke-invasivt blodtrykk, pulsoksymetri og ventilatoriske variabler. Pasienten ble flyttet ut av operasjonsstuen etter etablering av spontan ventilasjon, ekstuberering og fri luftvei. Pasientene skulle ha paracetamol 1 g rektalt hver sjette time, med første dose som del av premedikasjonen. De ble oppfordret til å be om mer smertestillende ved behov, og skulle da få ketobemidon 1 mg om gangen tittrent intravenøst under sykehusoppholdet. Ved behov for antiemetisk behandling skulle pasienten ha metoklopramid 20 mg intravenøst inntil to ganger, ved behov utover dette skulle de få ondansetron 4 mg. Pasienten ble ved undersøkelse fire timer etter operasjon og ved telefonintervju 24 timer etter operasjonen bedt om å angi smerte og kvalme på visuell analog skala fra 0 til 10 cm, hvor 0 = ingen smerte/kvalme og 10 = så kraftig smerte/kvalme som kan tenkes. For beregning av medikamentutgifter ble Felleskatalogens priser lagt til grunn, og det ble ikke tatt hensyn til ev. svinn.

Det ble antatt at tid til våkenhet, dvs. å kunne si fullt navn, i totalintravenøsgruppen ville være 40 % kortere enn i blandingsanestesi gruppen. Med et standardavvik på 50 % ville 24 pasienter i hver gruppe være tilstrekkelig for å vise statistisk signifikant forskjell på $p < 0,05$ -nivå med mer enn 80 % sannsynlighet. Data for diklofenak, metoklopramid, ondansetron og paracetamol ble analysert som kate-

goriske variabler. Data for ketobemidon ble som følge av stor variasjon i gitte doser analysert som kontinuerlig variabel. Forskjeller mellom gruppene for gitte doser av diklofenak, metoklopramid, ondansetron og paracetamol ble analysert ved Fishers eksakte test. Data ble analysert og bekreftet normalfordelte. En tosidig t-test for to uavhengige utvalg ble brukt for å beregne forskjell mellom gruppene for gitte doser av ketobemidon. Forskjeller i VAS-skåre for smerte og kvalme mellom gruppene etter henholdsvis 4 t og 24 t postoperativt, samt liggetid og kostnad, ble analysert med en tosidig t-test for to uavhengige utvalg. Forskjeller fra 4 t til 24 t i VAS-skåre ble analysert ved bruk av en parvis t-test. Som en bekreftende analyse ble det utført en variansanalyse med gjentatte målinger justert for kvalme og liggetid og smerter og kvalme. All analyse ble utført tosidig med signifikansnivå på 5 %.

Resultater

Alle pasienter fikk tiltenkt anestesebasert anestesi. Det var ingen eksklusjoner. Data fra seks pasienter ble ikke inkludert i analysen, hvorav tre fra hver gruppe. Av disse var det en som ble konvertert på grunn av funn. I fem tilfeller var årsaken manglende føring av data. Det ble inkludert 26 blandingsanestesi-pasienter og 27 i totalintravenøsgruppen som var sammenliknbare for henholdsvis alder (gjennomsnitt 34,6 år versus 37,3 år, $p > 0,1$), kroppsmasseindeks (gjennomsnitt 25,4 versus 24,5, $p > 0,1$) og ASA 1 : 2 (22 : 4 versus 17 : 10, $p = 0,08$). Det var ett protokollbrudd, idet signifikant færre totalintravenøs pasienter fikk planlagte doser av paracetamol (16/26 versus 8/27, $p < 0,001$). Det ble utført steriliseringer, adhe-ranseløsninger, fjerning og punksjon av cyster, infertilitetsutredninger, ekstimpasjon av myoma uteri, salpingektomi, ovariereseksjon, ekstimpasjon av tumor og biopsier. Noen av inngrepene ble gjort i kombinasjon med hysteroskopi, fjerning av spiral, evacuatio uteri og abrasio. Det var null dødelighet. Ingen av pasientene i studien ble vurdert til å ha behov for reversering av den muskulære blokaden, siden de hadde god klinisk spontan ventilering med tilfredsstillende ventilasjonsparametere ved ekstubasjonstid.

Når det gjaldt smertebehandling, fikk totalintravenøspasienter signifikant høyere dose av ketobemidon enn pasienter som fikk blandingsanestesi (gjennomsnitt 2,35 versus 5,43 mg/24 t, $p < 0,004$) (tab 1). Hovedvekten av medikasjonen lå innen de to første postoperative timene (fig 1). VAS-skåre viste ingen signifikante forskjeller for pasienter som fikk henholdsvis blandingsanestesi eller totalintravenøs anestesi etter 4 t (gjennomsnitt 2,6 versus 1,9, $p > 0,2$) og 24 t (gjennomsnitt 2,7 versus 3,2, $p > 0,2$). Innad i totalintravenøsgruppen var VAS-skåre signifikant høyere ved 24 t enn ved 4 t postoperativt (1,9 versus 3,2, $p = 0,012$).

Når det gjaldt kvalmebehandling, fikk

Tabell 1 Sammenlikning av hvilke doser ketobemidon som er gitt i løpet av første døgn til pasienter som enten fikk blandingsanestesi eller intravenøs anestesi

Menge ketobemidon (mg)	Blandingsanestesi		Totalintravenøs anestesi		Blandingsanestesi og totalintravenøs anestesi	
	Antall pasienter	(%)	Antall pasienter	(%)	Antall pasienter	(%)
0	11	(42)	3	(11)	14	(26)
1	1	(4)	0	(0)	1	(2)
2	3	(11)	5	(18)	8	(15)
3	2	(8)	0	(0)	2	(4)
3,5	1	(4)	0	(0)	1	(2)
4	3	(11)	7	(26)	10	(18)
4,5	0	(0)	1	(4)	1	(2)
5	2	(8)	3	(11)	5	(9)
5,5	1	(4)	0	(0)	1	(2)
7	1	(4)	1	(4)	2	(4)
8	0	(0)	2	(7)	2	(4)
9	0	(0)	1	(4)	1	(2)
10	1	(4)	0	(0)	1	(2)
12	0	(0)	1	(4)	1	(2)
13	0	(0)	1	(4)	1	(2)
16	0	(0)	2	(7)	2	(4)
Totalt	26	(100)	27	(100)	53	(100)

blandingsanestesi pasienter høyere dose av både metoklopramid (gjennomsnitt 15,4 versus 11,1 mg, $p > 0,1$) og ondansetron (gjennomsnitt 0,9 versus 0,3 mg, $p > 0,1$) (tab 2). VAS-skåre var signifikant høyere for totalintra-venøspasienter 24 t postoperativt (gjennomsnitt 1,9 versus 3,2, $p = 0,014$). Denne forskjellen ble bekreftet ved en variansanalyse med gjentatte målinger justert for metoklopramid og ondansetron ($p = 0,021$). Innad i blandingsanestesi gruppen (2,6 versus 1,9 $p = 0,16$) og totalintra-venøspasienter (2,3 versus 3,2, $p = 0,10$) var det ingen forskjell når man sammenliknet 4 t-skåren med 24 t-skåren. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt liggetid (gjennomsnitt 649 min versus 729 min, $p > 0,2$). Medikamentkostnadene var høyere for totalintra-venøspasienter (gjennomsnitt kr 211 versus kr 285, $p < 0,001$). En variansanalyse justert for medisiner og liggetid gav samme resultat ($p = 0,003$).

Diskusjon

En styrke ved studien er at våre primære endepunkter, smerte og kvalme, er sett på i sammenheng. En kvalm pasient som brekker seg vil kunne få økt sårsmerte i abdomen. En annen styrke er at anestesimetodene er anestesibasert. Med bakgrunn i at datastyrt administrering av intra-venøs anestesi var så vidt ukjent på det aktuelle tidspunktet, optimaliserer vi ved at pasientene får anestesi av dem som kan metodene best. Likeledes kan det være en fordel ved disse korte inngrepe- ne at vi har valgt en så lav dose muskelblo- kade at vi i praksis eliminerer behovet for neostigmin, som i seg selv kan gi økt frekvens av kvalme (10). En svakhet i studien er nytte-kostnad-analysen, som bare dekker den medikamentelle delen og ikke gir oss et reelt bilde av de totale kostnadene og den eventuelle nytteverdien som ligger i valg av de ulike anestesimetodene.

Hughes og medarbeidere (1, 2) har vist at halveringstiden i serum for propofol og remifentanil er svært rask, og en nyere studie viser at premedikasjon med paracetamol og diklofenak er effektivt for å redusere postoperative smerter (11). Langt færre av pasientene i totalintra-venøspasienter fikk tiltenkt dose paracetamol. De hadde et større forbruk av ketobemidon postoperativt, med hovedvekt på de to første timene. Dette samsvarer med den raske halveringstiden til remifentanil, og indikerer at disse pasientene bør få supplering av smertestillende medika- sjon mot slutten av det operative inngrepet.

Innad i denne gruppen var det en signifi- kant økning i VAS-skåre fra 4 t til 24 t, sam- tidig som pasientene hadde en signifikant undermedisinering av paracetamol. Røm- sing og medarbeidere (11) har vist at en pa- racetamoldosering på 14–20 mg/kg \times 4, vi ligger i nederste delen av denne, vil gi en signifikant reduksjon av behovet for annen analgesi. Undermedisineringen kan være med på å forklare hvorfor pasientene i total-

Tabell 2 Fordeling av mengde metoklopramid og ondansetron som er gitt i løpet av første døgn til pasienter som fikk henholdsvis blandingsanestesi og intra-venøs anestesi

	Blandingsanestesi		Totalintra-venøs anestesi		Blandingsanestesi og totalintra-venøs anestesi	
	Antall pasienter	(%)	Antall pasienter	(%)	Antall pasienter	(%)
Mengde metoklopramid (mg)						
0	12	(46)	15	(56)	27	(51)
10	2	(8)	4	(15)	6	(11)
20	5	(19)	3	(11)	8	(15)
40	7	(27)	5	(18)	12	(23)
Totalt	26	(100)	27	(100)	53	(100)
Mengde ondansetron (mg)						
0	22	(84)	25	(93)	47	(88)
4	2	(8)	2	(7)	4	(8)
8	2	(8)	0	(0)	2	(4)
Totalt	26	(100)	27	(100)	53	(100)

intra-venøspasienter angir mer smerter lenger ut i det postoperative forløpet. Selv ved det klart høyere forbruket av ketobemidon i den umiddelbare postoperative fase får pasien- tene i totalintra-venøspasienter mindre kval- mestillende medikamenter enn blandings- anestesi gruppen – på tross av at vi vet at opiat- ter gir høy frekvens av kvalme. Andre har vist at propofol gitt kontinuerlig gir pro- fylakse mot postoperativ kvalme de første timene, noe som kan stemme med vårt resul- tat (7, 8). Derimot er VAS-skåre for kvalme 24 t postoperativt høyere i totalintra-venøspasienter enn i blandingsanestesi gruppen.

Med bakgrunn i at pasientene kom inn til dagkirurgiske inngrep og totalintra-venøspasienter fikk medikamenter med svært rask halveringstid, forventet vi både raskere opp- våkning og raskere utskrivning. Litt overras- kende var det at liggetiden i sykehuset var lik for begge gruppene. Spørsmålet er om det er lite å hente ved å velge denne type medika- menter og/eller om organiseringen ved av- delingene er god nok. Studien gir oss ikke svar på dette. I studien tok vi for oss pre-, per- og postoperative medikamentkostnader, men dette gir oss et utilstrekkelig bilde på nytte-kostnad-verdien av de to anestesiformene. Skal man få kunnskap om hvorvidt den ene anestesiformen har en fordelaktig nytte-kostnad-verdi fremfor den andre, må vi ta med flere økonomiske variabler.

Konklusjon

Ved bruk av totalintra-venøs anestesi fikk pa- sientene som gjennomgikk laparoskopisk gy- nekologisk dagkirurgi en høyere frekvens av kvalme sammenliknet med dem som fikk blandingsanestesi. Samtidig var det også høyere medikamentkostnader ved totalintra- venøs anestesi og kun små forskjeller mellom metodene med henblikk på smerte. Ingen av metodene kan anbefales fremfor den andre, siden dette er en ikke-randomisert studie.

Vi takker personalet ved Kvinneklinikken for deres gode innsats og velvilje, og Johan C. Ræder ved Anestesiavdelingen ved Ullevål uni- versitetssykehus for hjelp under utarbeiding av protokoll.

Litteratur

- Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensi- tive half-time in multicompartment pharmacokin- etic models for intra-venous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334–41.
- Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: com- parative pharmacokinetics and pharmacodyna- mics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 821–33.
- Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selec- tion. Determination of optimal EC_{50} – EC_{95} propo- fol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549–62.
- Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaes- thesia. *Anaesthesia* 1998; 53 (suppl 1): 4–12.
- Vuyk J. TCI: supplementation and drug interac- tions. *Anaesthesia* 1998; 53 (suppl 1): 35–41.
- Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A. TIVA with propofol-remifentanil or balanced anaesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparos- copic operations: hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthesist* 1999; 48: 807–12.
- Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS. Double- blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996; 85: 1036–42.
- Chung F, Mulier JP, Scholz J, Breivik H, Araujo M, Hjelle K et al. A comparison of anaesthesia using remifentanil combined with either isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 790–8.
- Tørisen HM, red. Felleskatalog. Oslo: Felleskatalogen AS, 2002.
- Tramér MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effekt on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82: 379–86.
- Rømsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002; 88: 215–26.