



# Masteroppgave

Anestesisykepleie

November 2020

Hvilken kunnskap finnes om hvordan opioidfri anestesi  
påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast?

En systematisk oversikt over randomiserte kontrollerte studier

Kandidatnavn: Linn Therese Nesdal og Hanne Sørby

Emnekode: MANES5900

**Fakultet for helsevitenskap**

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY  
STORBYUNIVERSITETET

# INNHold

1. INNLEDNING .....	1
1.1    Bakgrunn for valg av tema .....	1
1.2    Oppgavens hensikt og avgrensning .....	2
1.3    Problemstilling .....	2
2.    Anestesisykepleierens funksjon og ansvar .....	3
3.    TEORETISK GRUNNLAG.....	4
3.1    Generell anestesi.....	4
3.1.1 Opioidfri anestesi .....	4
3.1.2 Hva er opioidfri anestesi?.....	5
3.1.3 Hvorfor velge opioidfri anestesi? .....	6
3.1.4 Ikke-medikamentell smertelindring.....	8
3.2    Skåringsverktøy.....	9
4.    METODE .....	10
4.1    Metodisk tilnærming .....	10
4.2    Søkestrategi .....	10
4.2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier .....	11
4.2.2 Litteratursøk .....	11
4.2.3 Søkehistorikk.....	12
4.3    Relabilitet i inkluderte studier .....	17
5.    FORSKNINGSETIKK.....	18
6.    RESULTATER .....	19
6.1    Oppsummering .....	25
6.1.1    Postoperative smerter og analgetika.....	25
6.1.2    Forekomst av postoperativ kvalme og oppkast .....	27
6.1.3    Sekundærfunn.....	27
7.    DISKUSJON .....	29
7.1    Resultatdiskusjon.....	29
7.1.1    Postoperative smerter og analgetika .....	29
7.1.2    Analgetika .....	31
7.1.3    Forekomst av postoperativ kvalme og oppkast .....	32
7.1.4    Sekundærfunn.....	34
7.2    Metodediskusjon .....	35
7.2.1    Klinisk relevans.....	37
8.    OPPSUMERING.....	39
8.1    Implikasjoner for praksis.....	39

LITTERATUR .....	41
VEDLEGG .....	45
Vedlegg 1: Søkestrategi.....	45
Vedlegg 2: Studiekarakteristika .....	48

## FORORD

Gjennom videreutdanningen i anestesisykepleie har vi vært i praksis på flere anesthesiavdelinger ved store universitetssykehus. I praksis erfarer vi at opioidbesparende anestesi stadig får større oppmerksomhet. Ved de fleste avdelinger er det etablert retningslinjer for bruk av regionalanestesi for å sikre smertelindring og redusere behov for opioider der det er hensiktsmessig. Ved et av sykehusene vi har hatt praksis ved pågår et prosjekt hvor opioidfri generell anestesi (OFA) prøves ut. Anestesteknikken benyttes internasjonalt, primært til pasientgrupper med opioidtoleranse og hos overvektige med risiko for respirasjonsdepresjon postoperativt. Vi fattet interesse for anestesteknikken, spesielt med tanke på at kunnskap om hvordan opioidfri anestesi kan styrke vår kompetanse til å skreddersy anestesi til ulike pasientgrupper. Med bakgrunn i dette gjennomførte vi et litteratursøk i forbindelse med prosjektbeskrivelsen, hvor vi fikk et innblikk i fordeler og ulemper knyttet til opioidfri anestesi. Litteraturen fremhevet opioiders bivirkninger knyttet til postoperativ restitusjon, hyperalgesi, respirasjonsdepresjon, kvalme og oppkast. Dette er faktorer vi som anestesisykepleiere daglig arbeider målrettet med for å forebygge postoperative komplikasjoner, fremme postoperativ mobilisering og forkorte liggetiden i sykehus.

Vi vil takke vår veileder, Alfhild Dihle for motivasjon, inspirasjon og gode diskusjoner i arbeidet med vår masteroppgave. Vi har sett frem til hver veiledningstime som har motivert oss videre prosessen. Vi vil også takke Marit Leegaard og Fredrik Hetmann for nyttige innspill under masterseminarene.

Vi retter også en stor takk til kollegaer og arbeidsgivere ved Akershus universitetssykehus og Rikshospitalet for støtte og tilrettelegging av studiedager.

Til slutt vil vi takke familie for tålmodighet og støtte underveis i videreutdanningen, spesielt i den siste intensive perioden hvor vi har skrevet masteroppgave.

## SAMMENDRAG

*Bakgrunn:* Opioider er forbundet med uheldige bivirkninger som respirasjonsdepresjon, toleranseutvikling, postoperativ kvalme og oppkast.

*Hensikt:* Det finnes ingen systematiske oversikter om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast. Hensikten med denne oversiktsstudien er å finne den best tilgjengelige forskningen for å oppsummere hvilke kunnskap som finnes om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast.

*Metode:* Vi har fulgt CASP sjekklisten og brukt «Risk of bias Tools». Det systematiske litteratursøket ble utført i databasene Medline, Cinahl og Embase. Utvelgelse av studier ble gjort på bakgrunn av våre inklusjonskriterier. Studienes intervensjon var å sammenligne opioidfri anestesi med opioidbasert anestesi. Primær og sekundærfunn i studiene var om opioidfri anestesi kunne redusere behovet for opioider i den postoperative fasen, og om en reduksjon av opioider påvirket postoperativ kvalme og oppkast. Data fra de inkluderte studiene ble sammenfattet i en dataekstraksjonstabell. Metode og kvalitet ble vurdert i de inkluderte studiene.

*Resultat:* Det systematiske litteratursøket resulterte i 99 treff, hvor syv av studiene ble inkludert. To av studiene viste at opioidfri TIVA sammenlignet med opioidbasert TIVA ga signifikant lavere behov for opioider i den postoperative fasen, studiene viste ingen signifikant forskjell i rapportering av POKO men at opioidgruppen fikk signifikant mer kvalmestillende postoperativt. Ytterligere to studier viste at opioidfri anestesi med inhalasjonsanestetika og åpen kirurgiteknikk, reduserte behovet for morfin postoperativt. En studie fant at trippel kvalmeprofylakse reduserte forekomsten av postoperativ kvalme og oppkast i den opioidfri gruppen som fikk TIVA, sammenlignet med opioidgruppen som fikk samme kvalmeprofylakse men inhalasjonsanestetika. En studie fant lavere smerteskår i opioidgruppen, men forekomst av hallusinasjoner postoperativt. Den siste studien rapporterte at den opioidfrie gruppen hadde lavere smerteskår postoperativt, og fravær opioidrelaterte bivirkninger.

*Konklusjon:* Resultatene fra studiene indikerer at opioidfri anestesi kan gi bedre postoperativ smertelindring i den umiddelbare postoperative fasen sammenlignet med opioidbasert anestesi, og at en reduksjon av opioider påvirker forekomsten av postoperativ kvalme og oppkast. Inntil det foreligger et større utvalg av kliniske studier med signifikante resultater er

det ikke mulig å konkludere med om opioidfri anestesi gir bedre postoperativ smertelindring og forebygger postoperativ kvalme og oppkast.

*Begrensninger:* Masteroppgavens hoved begrensning er at det finnes lite eksisterende forskning om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperativ smerte, kvalme og oppkast.

*Nøkkelord:* Generell anestesi, ikke opioide analgetika, postoperativ kvalme og oppkast, postoperative smerter, opioidfri anestesi.

## SUMMARY

*Background:* Opioids are associated with adverse side effects such as respiratory depression, tolerance development, postoperative nausea and vomiting.

*Purpose:* There are no systematic reviews on how opioid-free anesthesia affects postoperative pain, nausea and vomiting. The purpose of this review study is to find the best available research to summarize the knowledge that exists about opioid-free anesthesia affecting postoperative pain, nausea and vomiting.

*Method:* We have followed the CASP checklist and used "Risk of bias Tools". The systematic literature search was performed in the databases Medline, Cinahl and Embase. Selection of studies was made on the basis of our inclusion criteria. The intervention of the studies was to compare opioid-free anesthesia with opioid-based anesthesia. Primary and secondary findings in the studies were whether opioid-free anesthesia could reduce the need for opioids in the postoperative phase, and whether a reduction in opioids could affect postoperative nausea and vomiting. Data from the included studies were summarized in a data extraction table. Method and quality were assessed in the included studies.

*Result:* The systematic literature search resulted in 99 hits, in which seven of the studies were included. Two of the studies showed that opioid-free TIVA compared to opioid-based TIVA gave significant less need for opioids in the postoperative phase, the studies showed no significant difference in reporting PONV with the opioid group receiving significantly more nausea after surgery. Two more studies showed that opioid-free anesthesia with inhalation anesthetics and open surgery techniques reduced the need for morphine postoperatively. One study found that triple nausea prophylaxis reduced the incidence of postoperative nausea and vomiting in the opioid-free group receiving TIVA, compared with the opioid group receiving the same nausea prophylaxis but inhalation anesthetics. One study found lower pain scores in the opioid group, but higher incidence of hallucinations postoperatively. The latest study reported that the opioid-free group had lower pain scores postoperatively, and the absence of opioid-related side effects.

*Conclusion:* The results from the studies indicate that opioid-free anesthesia can provide better postoperative pain relief in the immediate postoperative phase, and that a reduction in opioids affects the incidence of postoperative nausea and vomiting. Until there is a larger selection of clinical trials with significant results, it is not possible to conclude whether

opioid-free anesthesia provides better postoperative pain relief and prevents postoperative nausea and vomiting.

*Limitations:* The main limitation of the master's thesis is that there is little existing research on how opioid-free anesthesia affects postoperative pain, nausea and vomiting.

*Keywords:* General anesthesia, non-opioid analgesics, postoperative nausea and vomiting, postoperative pain, opioid-free anesthesia.



# 1. INNLEDNING

## 1.1 Bakgrunn for valg av tema

Naturlige opioider har blitt benyttet i tusenvis av år, og etter andre verdenskrig ble også syntetiske opioider tatt i bruk (Forget, 2019). I dagens medisin har syntetiske opioider fortsatt en sentral plass i både anestesi, men også i behandling av akutt- og kroniske smerter (Dihle, 2011). Langvarig bruk av opioider i forbindelse med kirurgi, behandling av smerter eller misbruk kan føre til toleranseutvikling og avhengighet. Tilstandene krever titrering av større doser opioider for tilstrekkelig smertelindring, som øker risikoen for avhengighet (Koepke et al., 2018). I USA omtales det økende opioidmisbruket som en opioidepidemi, og i 2019 ble det anslått at 130 mennesker døde hver dag som følge av overdose (National Institute on Drug Abuse, 2019). I tillegg til globale utfordringer belyser litteraturen en rekke bivirkninger som kan være uheldig for pasienten og forsinke det postoperative forløpet. Parallelt med en bedre forståelse av perioperativ smertefysiologi og kunnskap om opioidenes negative bivirkninger er interessen for opioidfri anestesi (OFA) økende (Forget, 2019).

Vedvarende bruk av opioider etter kirurgi kan føre til respirasjonsdepresjon, obstipasjon, tretthet, hyperalgesi, hypotensjon, POKO og avhengighet som kan forsinke det postoperative forløpet (Egan, 2019; Forget, 2019). Anestesipersonell kan med sin kunnskap om smertelindring forebygge opioid avhengighet og sikre god postoperativ smertelindring ved å kombinere opioider med medikamenter som potenserer og forsterker dets virkning (Egan, 2019). Opioidfri anestesi er per i dag utprøvd på utvalgte kirurgiske metoder med pasienter klassifisert etter systemet American Society of Anesthesiologist (ASA) som ASA 1, ASA 2 og ASA 3 (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019; Feld, Hoffman, Stechert, Hoffman, & Ananda, 2006). ASA er et system for vurdering av pasientens fysiologiske status før anestesi, men tar ikke høyde for alle risikomomenter som er forbundet med anestesi som eksempelvis høy alder, vanskelig intubasjon og inngrepets risiko. Pasienten vurderes preoperativt og klassifiseres fra ASA 1 til ASA 5 etter fysiologisk status Valberg, (2011). Det finnes derfor lite kunnskap om anestesiteknikken har gevinst for pasienter med høy sykkelighet, som understøtter tradisjonell anestesi med opioider som vi har god erfaring med. Det foreligger ikke tilstrekkelig data på om OFA reduserer forekomsten av opioidoverforbruk, men en strengere «opioidforvaltning» der opioider restriktivt benyttes i multimodal smertelindring kan forebygge overforbruk (Egan, 2019).

Med bakgrunn i dette ønsker vi å gjøre en litteraturgjennomgang for å oppsummere hvilke kunnskap som foreligger om hvordan opioidfri anestesi påvirker pasientens postoperative smertelindring og postoperative kvalme og oppkast (POKO).

## 1.2 Oppgavens hensikt og avgrensning

Med en litteraturgjennomgang ønsker vi å oppsummere hvilken kunnskap som foreligger om hvordan opioidfri anestesi påvirker pasientens postoperative smertelindring og forekomsten av postoperativ kvalme og oppkast. Hensikten med oppgaven er å få økt kunnskap om hvordan anestesisykepleiere kan skreddersy generell anestesi til hver enkelt pasient, slik at god postoperativ smertelindring og et effektivt postoperativt forløp ikke forsinkes av utilstrekkelig smertelindring og POKO som følge av opioider. Litteraturen fremhevet at særlig overvektige med økt risiko for respirasjonsdepresjon, pasienter med økt risiko for POKO og pasienter med et allerede etablert opioidbruk kan ha god nytte av andre alternativer til smertelindring enn opioider (Mansour, Mahmoud, & Geddawy, 2013; Sultana, Torres, & Schumann, 2017). Videre kan god postoperativ smertelindring uten risiko for respirasjonsdepresjon bidra til økt pasientsikkerhet i det postoperative forløpet.

Opioidbesparende anestesi er godt etablert i norske sykehus. Med dette menes at det gis ikke-opioide medikamenter for å forsterke og forlenge virketiden til opioider slik at en dosereduksjon kan foretas. Etter et grovsøk i medisinske databaser ser vi at opioidbesparende anestesi er godt beskrevet, og det foreligger en rekke forslag til opioidbesparende tiltak. Teknikker med regionalanestesi i kombinasjon med generell anestesi for å redusere administrering av opioider er godt etablert i praksis. Med bakgrunn i dette begrenser vi oppgaven til å omfatte opioidfri generell anestesi.

## 1.3 Problemstilling

**“Hvilken kunnskap finnes om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast?”**

## 2. Anestesisykepleierens funksjon og ansvar

Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere vektlegger anestesisykepleierens kliniske kompetanse. Anestesisykepleiere skal handle faglig forsvarlig innenfor eget kompetanseområde, utføre sitt arbeid i samsvar med gjeldene lover, forskrifter og retningslinjer og sikre pasientens autonomi, integritet og rett til medbestemmelse (ALNSF, 2017). I henhold til «Norsk standard for anestesi» skal anestesisykepleier prioritere og iverksette sykepleietiltak og medisinske oppgaver, dette er gjeldene i den pre-, per og postanestetiske perioden ved planlagte prosedyrer i og utenfor operasjonsavdelingen (ALNSF, 2016). Et sentralt sykepleietiltak og medisinsk oppgave vil i denne sammenheng være at anestesisykepleieren kan iverksette tilpasset smertelindring til pasienter som skal gjennomgå kirurgi i generell anestesi. Med tilpasset smertelindring menes at anestesisykepleier vurderer pasientens behov for smertelindring, tidligere erfaringer med smertelindrende medikamenter og lytter til pasientens subjektive behov for smertestillende tiltak. Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere belyser særlig anestesisykepleierens ansvar for å forebygge postoperative smerter, kvalme og oppkast, i tillegg til evaluering av smertelindring perioperativt (ALNSF, 2017).

Opioidfri anestesi omtales positivt i internasjonale anesthesiologiske fagmiljøer i verden, men er lite brukt i Norge (Mauermann et al., 2017; Sultana et al. 2017). I tillegg til at OFA kan være et alternativ til pasienter med forventet høyt opioidbehov, viser forskning at anestesteknikken har positiv innvirkning på det postoperative forløpet (Toleska og Dimitrovski, 2019). Forskningsresultatene viste at pasientene som fikk OFA hadde lavere forekomst av POKO, lavere NRS skår og redusert behov for opioider første 24 timer etter kirurgi (Bakan et al., 2015; Feld et al., 2006; Hontoir et al., 2016). Som utøvende anestesipersonell har anestesilege det overordnede ansvaret for ordinerer av medikamenter og valg av anestesteknikk (ALNSF, 2017). Men i praksis erfarer vi at anestesisykepleiere har god påvirkningskraft og kan i samråd med anestesilege bidra til faglig diskusjoner om hvordan vi kan optimalisere anestesi til ulike pasientgrupper og det postoperative forløpet.

## 3. TEORETISK GRUNNLAG

### 3.1 Generell anestesi

Generell anestesi innebærer tap av bevissthet (hypnose), analgesi og redusering av autonome reflekser (Valeberg, 2011). Opioidbasert anestesi oppnås ved å tilføre pasienten et anestetikum for å oppnå søvn og et eller flere opioider for å sikre analgesi og muskelavslapning. I tillegg benyttes muskelrelakserende medikamenter for å oppnå full muskelavslapning dersom intubasjon, kirurgi eller andre forhold krever dette (Valeberg, 2011). I moderne anestesi ses hyppig bruk av alfa-2-agonisten klonidin intraoperativt for å potensere og forlenge virketiden av opioider og en engangsdose med steroider som i seg selv gir analgesi. I tillegg administreres paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID) rutinemessig dersom ingen kontraindikasjon foreligger, som er grunntrinnet i smertetrappene og multimodalsmertelindring (Dihle, 2011).

#### 3.1.1 Opioidfri anestesi

Historisk sett har planteriket vært opphavet til den viktigste kilden til legemidler. En rekke medikamenter som benyttes i moderne anestesi har opphav fra planter med medisinsk effekt som er brukt i mer tradisjonell medisin (Torp, Gustavsen, & Romundstad, 2017). Generell anestesi innledes i stor grad ved at pasienten blir tilført smertestillende legemiddel i form av et opioid (Ræder & Flaatten, 2016). Navnet opioid henspiller på stoffgruppens opphav fra opium, melkesaften som utvinnes fra frøkapselen til opiumsvalmue. Det er usikkert hvor lenge opium har eksistert i menneskelig kultur som rusmiddel og legemiddel.

Diktarskikkelsen Homer nevner dyrking av opium i diktverket *Iliaden* og *Odysséen* fra det 8. århundre f.Kr. På bakgrunn av dette er det ikke utenkelig å anslå at opium i menneskelig kultur har en minst 3000 år gammel historie (Torp et al., 2017).

Syntetiske opioider ble tatt i bruk etter første verdenskrig, før dette ble opium i sin naturlige tilstand brukt for å oppnå analgesi (Torp et al., 2017). Fentanyl er det første syntetiske opioidet som ble brukt i anestesi (Forget, 2019). Etter dette ble høydose opioider under operasjoner vanlig å bruke grunnet opioiders analgetiske egenskaper. De siste 20 årene er det stilt spørsmålsteget rundt eksisterende praksis med bruk av potente opioider for analgesi peri- og postoperativt grunnet opioiders uønskede bivirkninger (Forget, 2019).

I dagens praksis benyttes det i stor grad opioider under hele det kirurgiske forløpet uavhengig av om pasienten skal til elektiv kirurgi eller kategoriseres som øyeblikkelig hjelp.

Administrering av opioider preoperativt skal bidra til postoperativ smertelindring og

administrering av opioider intraoperativt har til hensikt å dempe sympatisk respons på kirurgisk stimuli (Frauenknecht, Kirkham, Jacot-Guillarmod, & Albrecht; Valeberg, 2011). Tradisjonell anestesi med opioider anses som trygt. Det foreligger lang erfaring med teknikken og den er godt utprøvd på pasienter med høy sykkelighet, slik at anestesi med opioider vil være førstevalget. Parallelt med økt forståelse for smertefysiologi foreligger det også mer kunnskap om opioidenes negative bivirkninger (Forget, 2019). Internasjonal litteratur fremhever opioidkrisen i USA som en av årsakene til interesse for opioidfri anestesi (National Intitute on Drug Abuse, 2019). Det forekommer opioidmisbruk i det Norske samfunnet, men grunnet en streng lov for opioidforvaltning er ikke opioidkrisen i USA sammenlignbar med situasjonen i Norge. Andre årsaker til å prøve ut opioidfri anestesi er å redusere forbruk av sterke smertestillende medikamenter slik at vi kan unngå opioidenes negative bivirkninger. Bivirkninger som er forbundet med opioider er postoperativ kvalme og oppkast, obstipasjon, kløe, risiko for toleranseutvikling, hyperalgesi, tretthet, respirasjonsdepresjon og risiko for avhengighet (Forget, 2019). Ved å gi anestesi uten opioider eller i reduserte doser kan bivirkninger forebygges slik at pasienten raskere kan gjenopprette sine naturlige funksjoner, mobiliseres og skrives ut av sykehus (Sultana et al., 2017).

Forskning og klinisk erfaring understøtter at forekomsten av opioidrelatert respirasjonsdepresjon er økt hos overvektige og pasienter med søvnapne (Bhardwaj, Garg, & Devgan, 2019). Med bakgrunn i ulike pasientgrupper er formålet med OFA å skreddersy anestesi til den enkelte pasienten for å oppnå tilstrekkelig smertelindring og unngå opioidrelaterte bivirkninger som kan forsinke det postoperative forløpet. Ved å forebygge opioidrelaterte bivirkninger kan det føre til færre komplikasjoner, kortere opphold på postoperativ avdeling, raskere mobilisering og pasientene kan reise tidligere hjem fra sykehuset (Beloeil et al., 2018; Sultana et al., 2017).

### 3.1.2 Hva er opioidfri anestesi?

Verdens helseorganisasjons (WHO) smertetrapp er en grunnleggende modell for behandling av smerter. Modellen brukes i hovedsak til behandling av kreft smerter og palliativ lindring, men er også grunnleggende for behandling av postoperative smerter (Legemiddel håndboken, 2016). Smertetrappen er delt inn etter trinnene ikke-opioid analgetika, opioider ved svake til moderate smerter og opioider ved sterke smerter. Til sammen utgjør trinnene i smertetrappen multimodal smertelindring som betyr at flere smertelindrende medikamenter med ulik virkningsmekanisme benyttes for å oppnå smertelindring (Legemiddel håndboken, 2016).

Sultana et al. (2017) definerer opioidfri anestesi (OFA) som en teknikk hvor ingen systemisk virkende opioider administreres sammen med narkosemidlet (Sultana et al., 2017). For å sikre søvn tilføres anestetikum, i likhet som ved opioidbasert anestesi. Søvn kan sikres med intravenøs administrering av propofol eller gassanestesi. Forskning foreslår intravenøs tilførsel av dexmedetomidine, lidokain og ketamin som opioidsubstitutt for fentanyl og remifentanyl (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019; Feld et al., 2006; Hontoir et al., 2016; Mansour et al., 2013; Toleska & Dimitrovski, 2019; Ziemann-Gimmel, Goldfarb, Koppman, & Marema, 2014). I tillegg kan magnesium, klonidin, gabapentin, dexametason, paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) gis for å sikre perioperativ analgesi og dempe sympatisk respons på kirurgi (Koepke et al., 2018; Mulier & Dekock, 2017). For å sikre postoperativ smertelindring administreres paracetamol og NSAID rutinemessig dersom ingen kontraindikasjoner foreligger før pasienten vekkes. Ved behov for ytterligere å dempe sympatisk aktivitet, som i denne sammenheng kan tolkes som smerte, kan en ekstradose med klonidin, lidokain eller ketamin gis før pasienten vekkes eller kontinueres som infusjon inntil 24 timer postoperativt for smertelindring (Mulier & Dekock, 2017).

### 3.1.3 Hvorfor velge opioidfri anestesi?

Opioidrelaterte bivirkninger kan bidra til lengre liggetid for kirurgiske pasienter på sykehus, og derav økte behandlingskostnader. Fordelen med å velge OFA er i stor grad basert på unngåelse av opioidrelaterte bivirkninger (Forget, 2019). Moderne anestesi benytter i stor grad regionalanestesi og infiltrasjon med lokalanestesi for å sikre analgesi, slik at systemisk tilførsel av opioider kan reduseres. Anestesiteknikken er velegnet til en rekke ortopediske inngrep og mindre kirurgi med kort varighet (Næss & Strand, 2011). Større inngrep som laparoskopi krever en pasient i generell anestesi grunnet operasjonsleie, operasjonsteknikk og varighet. Ved å kombinere velkjente narkosestoffer med andre medikamenter kan behovet for opioider reduseres i den postoperative fasen. Hensikten med å tilby pasienten anestesi med et opioidsubstitutt er å forebygge risikoen for opioidrelaterte bivirkninger og sikre postoperativ smertelindring slik at pasienten raskt kan restitueres og liggetid i sykehus forkortes (Hontoir et al., 2016).

Forekomst av postoperativ kvalme og oppkast (POKO) er et relativt hyppig problem som ses hos 25-80% av pasientene etter kirurgiske inngrep (Stjerneberg, Rustøen og Ræder 2018). Patofysiologien bak POKO er kompleks, og det er ennå uklart hvorfor noen pasienter opplever POKO mens andre ikke gjør det. Kvalme og oppkast er naturlige beskyttelsesmekanismer mot potensielt farlige forgiftninger. Beskyttelsesmekanismen oppstår

ved at reseptorer i mage- og tarmkanalen aktiveres, eller toksiner i blodbanen aktiviserer reseptorceller i hjernestammen/kjemotriggersonen. Når signalene fra hjernestammen når kvalmesenteret i hjernebarken kan pasienten oppleve kvalme og oppkast. I hjernestammen samles endepunktene for hjernenervene, som også kan gi kvalmefremmende stimuli (Valeberg, 2011).

I forbindelse med kirurgi og anestesi er kvalme og oppkast uønskede psykologiske og fysiologiske bivirkninger. Kvalme oppleves av de fleste som et kraftig ubehag og brekninger i den første postoperative perioden kan føre til økt belastning på sårflater som kan forårsake blødning og unødvendige smerter. I tillegg vil uttalt POKO føre til et redusert næringsinntak, som forlenger sykehusoppholdet (Stjernberg, Rustøen, & Ræder, 2018). Oppkast kan i sin tur føre til aspirasjon av mageinnhold ned i lungene, som i seg selv er en fryktet komplikasjon til anestesi (Valeberg, 2011).

Anestesirelaterte faktorer til POKO er sammensatt og kan deles inn etter preoperativ, perioperativ og postoperativ periode. I tillegg til psykologiske og fysiologiske årsaker til POKO, påvirker farmakologiske valg forekomsten. Preoperativt får mange pasienter premedikasjon, hvor de mest brukte medikamentene er benzodiazepiner, opioider og steroider. Pasienter som i forkant av kirurgi er svært engstelige kan ha god nytte av benzodiazepiner ved at medikamentet har en beroligende effekt og reduserer frigjøring av katekolaminer som kan redusere forekomsten av POKO. Opioider brukes hyppig som premedikasjon enten for å dempe allerede eksisterende smerte, for å oppnå perioperativ analgesi eller for å legge et grunnlag for postoperativ smertelindring. Opioider i seg selv er et effektivt smertelindrende medikament, men har også uheldige bivirkninger som virker inn på forekomsten av POKO. Opioider reduserer ventrikkeltømming og tarmperistaltikk som kan føre til obstipasjon. Videre blir vestibularsystemt sensitivt i forhold til bevegelse og mobilisering, noe som kan utløse POKO (Valeberg, 2011).

Økt sympatikusstimulering og fysiologisk stressrespons perioperativt fører til utskillelse av kortisol og katekolaminer som kan påvirke kjemotriggersonen. Faktorer som kan fremme POKO hos den kirurgiske pasienten er smerter som aktiverer det sympatiske nervesystemet. Større stimuli som intubasjon, hudincisjon og faciesuturerer gir kraftig stimuli som krever tilstrekkelig anestesi i forkant. Litteraturen beskriver at smerte påvirker sentralnervesystemet, slik at pasienten blir mer sensitiv og raskere kan oppleve kvalme når de utsettes for annen stimuli (Ræder og Flaaten, 2016). Blodtrykksfall, som er en hyppig komplikasjon til pasienter i generell anestesi, stimulerer kvalmesenteret direkte ved at kompensatorisk

sympatikusstimulering gir økt frigjøring av katekolaminer. I tillegg til fysiologiske mekanismer har valg av anestesimidler, kartlegging av pasientens risikofaktorer for utvikling av POKO og kvalmeprofylakse innvirkning på forekomst av POKO (Valeberg, 2011).

#### 3.1.4 Ikke-medikamentell smertelindring

Smerte er en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med aktuell eller potensiell vevsskade, eller beskrevet som slik skade (Ræder & Flaatten, 2016). I anestesifaget er medikamentell smertelindring med en multimodal tilnærming godt etablert, men også ikke-medikamentelle teknikker brukes bevisst og ubevisst i møte med pasienten. Ikke-medikamentell smertelindring kan deles inn i fire hovedkategorier; avledning, avspenning, hudstimulering og visualisering. Ved å stimulere sanseapparatet kan pasienten skjermes fra følelsen av smerte ved å øke andre sanseopplevelser. Dette kan være å lytte til musikk, massasje eller avspenningsøvelser. Avledning fjerner ikke nødvendigvis smerte, men kan bidra til at pasientens smertetoleranse øker og smerteintensiteten reduseres (Dihle, 2011).

Hvert år gjennomføres millioner av operative inngrep på verdensbasis. Mange inngrep gjøres med generell anestesi, men stadig oftere benyttes regional anestesi med våken pasient.

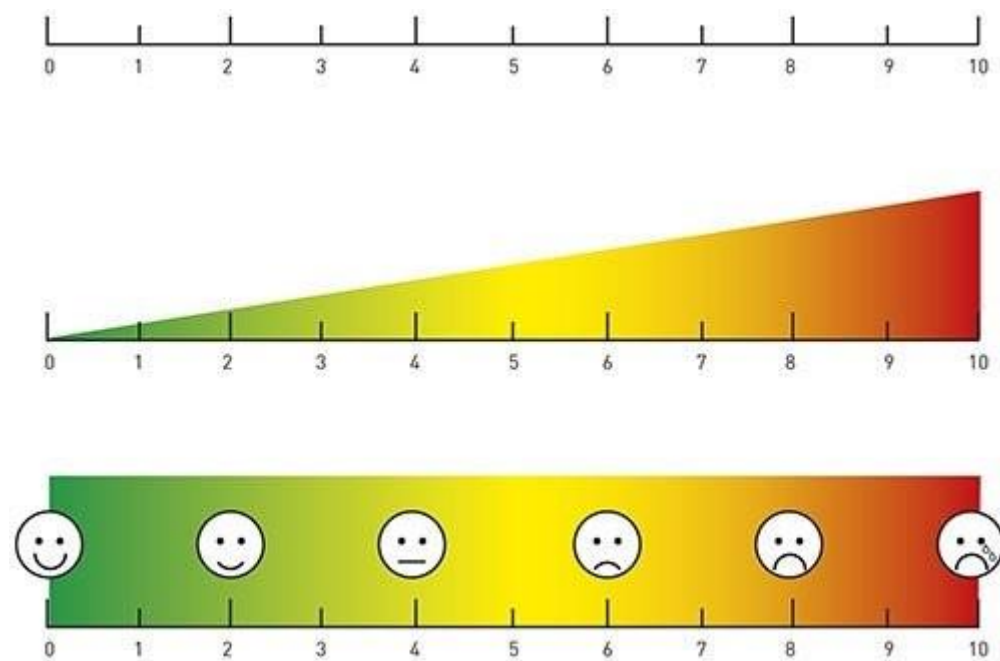
Uavhengig av anestesiteknikk stiller den postoperative perioden krav til at pasienten skal restituere raskt. For å oppnå dette er det viktig at pasienten har en god sykehusopplevelse og opplever så lite ubehag som mulig postoperativt (Hole, Hirsch, Ball, & Meads, 2015). Som et virkemiddel kan musikk benyttes som et ikke medikamentelt tiltak (Dihle, 2011). En rekke studier har undersøkt musikkens påvirkning på følelser og nevrofysiologi. Musikk spilt ved hjelp av eksempelvis hodetelefoner under spesifikke kirurgiske prosedyrer kan påvirke pasientens opplevelse av velbehag, smerteintensitet, bruk av smertestillende medikamenter postoperativt og lindring av angst (Hole et al., 2015; Sin & Chow, 2015). En systematisk oversikt med 7 inkluderte enkeltstudier konkluderte med at musikkterapi til pasienter som gjennomgikk gynekologiske inngrep hadde effekt på det postoperative forløpet. Resultatene viste en reduksjon i smerteintensitet, mindre behov for smertestillende medikamenter og mindre forekomst av angst og depresjon i den postoperative perioden. Oversikten kan midlertidig ikke vise til at musikkterapi reduserer forekomst av POKO (Sin & Chow, 2015). Hole konkluderte i sin oversikt som inkluderer 73 randomiserte kontrollerte studier (RCT) med at musikk spilt i perioperative omgivelser kunne redusere postoperative smerter, angst og behov for smertestillende medikamenter. Studien målte ikke pasientenes liggetid i sykehus, men fant at musikkterapi forbedret pasienttilfredsheten (Hole et al., 2015).



### 3.2 Skåringsverktøy

Det er utviklet ulike skåringsverktøy for å identifisere og kartlegge smerte (Dihle, 2011).

Numerisk rangskala (NRS) og visuell analog skala (VAS) er skåringsverktøyer som benyttes nasjonalt og internasjonalt. Forskningslitteraturen som benyttes i denne oppgaven kartlegger postoperativ smerte ved hjelp av NRS og VAS. Skåringsverktøyet VAS består av en linje hvor ene endepunktet representerer ingen smerter og den andre verst tenkelige smerter. Det finnes ulike graderingsformer langs linjen, mest brukt er farger eller ansiktsuttrykk som visualiserer graden av smerte. NRS/NPS består av en skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 verst tenkelig. Pasienten angir smerteintensiteten verbalt eller ved hjelp av en linjal med tallene 0-10 (Dihle, 2011).



Figur 1: Forskjellige varianter av visuell analog skala (hentet fra: Faiz, Tidsskriftet den norske legeforening. Utg 3, 2014)

Forskning viser at kvinner, ikke-røykere, pasienter med kraftig bevegelsessyke og tidligere kvalme etter anestesi har økt risiko for forekomst av postoperativ kvalme og oppkast. Med bakgrunn i risikofaktorene er skåringsverktøyet *Apfel-score* utarbeidet. Risikoen for POKO er økt dersom pasienten har en eller flere risikofaktorer (Stjernberg et al., 2018).

Postoperativ Quality Of Recovery 40 (QoR 40) er et verktøy med 40 spørsmål som evaluerer pasientens følelsesmessige tilstand, fysisk velbehag, emosjonell støtte og smerte (Hontoir et al., 2016).

## 4. METODE

I dette kapittelet gis en kort gjennomgang av systematisk oversikt som metode. Videre har vi redegjort for metodisk tilnærming, søkestrategi, utvalgelse av studier og kvalitetsvurdering. For å strukturere arbeidsprosessen bygges kapittelet opp etter håndboken «Slik oppsummerer vi forskning» (Kunnskapscenteret, 2015).

### 4.1 Metodisk tilnærming

En systematisk oversikt er en samling av studier som besvarer en problemstilling. For at en oversikt skal kunne kalles systematisk må den oppfylle bestemte kriterier. Oversikten må ha en oppgitt søkestrategi som skal kunne etterprøves, definerte inklusjonskriterier og oversikten må ha kvalitetsvurdert de inkluderte studiene eller oversiktene. En systematisk oversikt kan i prinsippet sammenstille studier med alle typer kjernesporsmål og forskningsmetode.

Sammenstilling av resultatene fra de inkluderte studiene analyseres sammen for å gi et samlet resultat for studiene. Sammenstillingen kan være meta-analyser eller bestå av en beskrivende oppsummering (Helsebiblioteket, 2016).

### 4.2 Søkestrategi

For å arbeide kunnskapsbasert er det avgjørende å formulere et spørsmål som kan deles opp og settes sammen i et systematisk søk for å dekke informasjonsbehovet i problemstillingen. Vi har valgt å benytte PICO (tabell 1) som arbeidsverktøy når vi gjør problemstillingen søkbar (Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim, & Reinart, 2012). I utformingen av PICO skjema brukte vi MeSH på norsk for å gjøre søkeordene søkbare i internasjonale søkemotorer og databaser (Helsebiblioteket, 2019).

I forbindelse med prosjektbeskrivelsen tilknyttet denne litteraturgjennomgangen utarbeidet vi et PICO-skjema for å strukturere litteratursøket. Søket ble gjennomført i september 2019 og ga totalt 65 treff hvorav 5 enkeltstudier ble inkludert. Søk i oppslagsverkene Up To Date, BMJ Best Practice og Cochrane Clinical Answers viste flere publiserte artikler med tema opioidfri anestesi, men ingen eksisterende systematisk oversikt med tematikken. Et søk på opioid-free i PROSPERO viste at det pågår et arbeid med en systematisk oversikt og meta-analyse på opioidfri anestesi sammenlignet med opioid basert anestesi. Kjernesporsmålet som vi ønsket svar på i søket fra prosjektbeskrivelsen var om opioidfri anestesi gir tilstrekkelig smertelindring perioperativt. Underveis i søkeprosessen erfarte vi at kjernesporsmålet er vanskelig å besvare, og at det allerede foreligger litteratur som bekrefter at opioidfri anestesi er gjennomførbart.

I den systematiske litteraturgjennomgangen for masteroppgaven ønsket vi å oppsummere **hvilken kunnskap som finnes om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast**. For å finne alle aktuelle studier på temaet utvidet vi PICO skjemat. Vi benyttet nøkkelord fra de 5 inkluderte studiene vi fant i utarbeidelsen av prosjektbeskrivelsen og tilføyde PICO skjema som vist i tabell 1.

Tabell 1: PICO skjema

P	I	C	O
General anesthesia	Opioid-free		Postoperative pain
	Opioidfree an*stheisa		Postoperative analgesia
	Analgesic, non narcotic		Postoperative nausea and vomiting (PONV)
	OFA		
	Non opioid analgesics		

#### 4.2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier

Opioidfri anestesi er en relativt ny teknikk i anestesifaget. Gjennom praksis og litteratursøket i prosjektbeskrivelsen har vi erfart at det foreligger lite forskning på temaet. Med bakgrunn i dette valgte vi få inklusjonskriterier, uten avgrensning på årstall for å få flest mulig treff på emnet i databasene.

- Pasienter i generell anestesi
- Forskning utført på mennesker
- Språk: Engelsk, norsk, dansk eller svensk abstrakt

Vi setter ingen eksklusjonskriterier slik at vi får størst mulig innsikt i feltet. Med bakgrunn i oppgavens avgrensning ekskluderte vi artikler som omhandlet regionalanestesi ved gjennomlesning av overskrifter.

#### 4.2.2 Litteratursøk

For å gjennomføre et systematisk litteratursøk tok vi utgangspunkt i PICO skjemaet og søkeordene som er beskrevet i kapittel 3.2. Vi fikk veiledning av bibliotekar ved OsloMet som hjalp oss med strukturering av PICO skjemaet vårt og utarbeidelse av søkestrategi.

### 4.2.3 Søkehistorikk

Systematisk litteratursøk ble gjort i samarbeid med bibliotekar i april 2020. Vi utførte søk i databasene Embase, Medline og Cinahl. I tillegg ble det søkt i up to date for å kartlegge om det allerede finnes eksisterende prosedyrer og retningslinjer som omfatter opioidfri anestesi.

Det systematiske litteratursøket ga til sammen 99 treff etter at duplikater var fjernet (se figur 1, PRISMA flytdiagram). Av 99 treff ble 4 av artiklene identifisert ved gjennomgang av referanselistene til de inkluderte artiklene i prosjektbeskrivelsen. Første steg i utvelgelsesprosessen ble gjennomført ved å lese overskrifter, hvorav 76 artikler ble ekskludert grunnet hovedvekt på regionalanestesi. Videre leste vi abstraktet til 23 artikler hvorav ytterligere 16 treff ble ekskludert; En grunnet språk, de resterende grunnet fagartikler/kasuistikker eller opioidfri anestesi ved tannbehandling. Utvelgelsesprosessen ble gjort av begge forfatterne, uavhengig av hverandre for å utelukke risiko for systematiske feil.

Vårt systematiske litteratursøk avdekket et mangfold av fagartikler og pasientkasuistikker som diskuterte opioidfri anestesi. Vi identifiserte to systematiske oversiktsartikler, og et fåtall primærstudier som undersøkte opioidfri generell anestesi uten bruk av regionalanestesi. Vi avdekket fagartikler som beskrev forslag til hvordan opioidfri anestesi kan gjennomføres, men ingen retningslinjer som representerte de øverste nivåene i kunnskapspyramiden (Nortvedt et al., 2012).

Oversiktsartiklene som ble identifisert i litteratursøket, er publisert i 2019 (Frauenknecht, Kirkham, Jacot-Guillarmod, Albrecht, & Jacot-Guillarmod, 2019; Grape, Kirkham, Frauenknecht, & Albrecht, 2019). Grape et al., (2019) antydte i deres oversikt at dexmedetomidine har egenskaper som kan erstatte remifentanil som perioperativ smertelindring, med bakgrunn i dette blir metaanalysen *Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis* gjennomført. Utfallsmålet i studien var smerteskår i hvile to timer postoperativt. Sekundærresultatene inkluderte smerteskår 24 timer postoperativt, opioidforbruk 2 og 24 timer postoperativt, frekvensen av hypotensjon, bradykardi, skjelvninger og POKO. Analysen begrenset seg til å inkludere RCT-studier med pasienter som fikk generell anestesi, som sammenlignet dexmedetomidine med remifentanil for perioperativ analgesi (Grape et al., 2019).

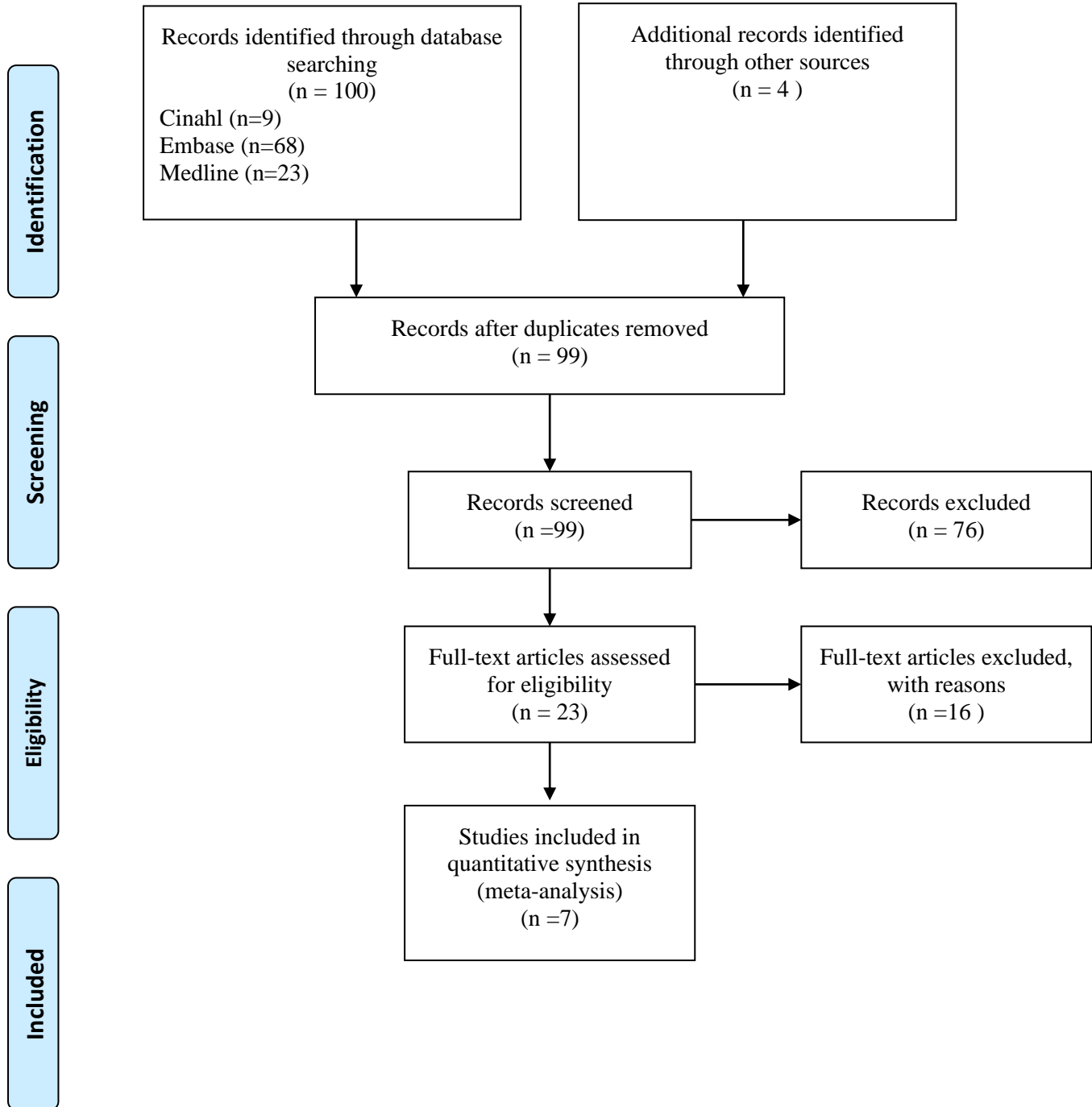
Fraenknecht et al., (2019) undersøkte i deres metaanalyse smerteutfall etter generell anestesi og sammenlignet alle typer perioperativ opioidadministrering med placeboinjeksjon eller

ingen administrasjon av opioider perioperativt. Analysen inkluderte primærstudier som omtaler opioidfri anestesi i kombinasjon med regionalanestesi. Regionalanestesi som anestesimetode ved kirurgiske inngrep ga god postoperativ smertelindring, og som følge av dette var pasientens behov for opioider redusert betydelig. Imidlertid belyste studien i liten grad hvilke ikke-opioide medikamenter som kan være egnet som opioidsubstitutt i opioidfri anestesi (Frauenknecht et al., 2019).

Med bakgrunn i avgrensningen til disse to systematiske oversiktene valgte vi å fortsette vårt arbeid med en systematisk oversikt for å undersøke flere alternativer til hvordan opioidfri anestesi kan påvirke postoperative smerter, kvalme og oppkast (Frauenknecht et al., 2019; Grape et al., 2019). Ved gjennomgang av referanselistene til Grape et al., 2019 og Frauenknecht et al., 2019 fant vi igjen flere primærstudier som vi har identifisert og inkludert i vårt arbeid.



## PRISMA 2009 Flow Diagram






Figur 1: PRISMA flow diagram

#### 4.2.4 Risiko for systematiske feil (Bias)

Hensikten med å gjennomgå inkluderte primærstudier etter sjekkliste er å vurdere risiko for systematiske feil, slik at vi kan angi i hvilken grad resultatene er til å stole på (Kunnskapssenteret, 2015). Vi vurderte våre syv inkluderte enkeltstudier med *Sjekkliste for vurdering av en randomisert kontrollert studie (RCT)*, en sjekkliste fra Critical Appraisal Skills Programme (CASP) som er oversatt og utgitt av kunnskapssenteret (Nortvedt et al., (2012). Først gjorde vi en pilot gjennomgang med sjekklisten for å sikre at vi vurderte studiene etter samme kriterier. Videre vurderte vi alle inkluderte studier med sjekklisten hver for oss. Til slutt sammenstilte vi resultatene fra sjekklistene, hvor vi så at hvert utfallsmål var vurdert tilnærmet likt. Vi gjorde deretter en samlet vurdering av risiko for systematiske feil på tvers av studiene (Kunnskapssenteret, 2015). For å vurdere denne risikoen ble verktøyet «Risk of bias tools» benyttet. Verktøyet er hentet fra Cochrane (Higgins et al., 2011) og graderer risiko for systematiske feil gjennom kategoriene høy, noen mangler, lav og ingen informasjon. Vår vurdering av systematiske feil fremstilles i figur 2.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bakan et al. 2015	+	+	+	+	+	+
Bhardwaj et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Feld et al. 2006	+	+	+	+	+	+
Hontoir et al. 2016	+	+	-	-	+	-
Mansour et al. 2013	+	+	X	-	+	-
Toleska og Dimitrovski 2019	+	-	+	+	+	+
Ziemann-Gimmel et al. 2014	+	+	+	+	+	+

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

Figur 2: Risiko for systematiske feil

De syv inkluderte studiene beskriver randomiseringsprosessen tilfredsstillende.

Intervensjonen i alle inkluderte primærstudier kommer klart frem og er godt beskrevet, slik at studienes utfall og resultater samsvarer godt med intervensjonen. En av studiene måler pasienttilfredshet som et utfallsmål (Hontoir et al., 2016). Vi bemerker at pasienttilfredshet som utfallsmål kan være utfordrende å måle. Eksempelvis kan kjønn, etnisk bakgrunn og personlige erfaringer være faktorer som påvirker utfallsmålet. Dette tror vi kan påvirke videre rapportering av utfallsmålet i studiens resultater. En av studiene har en mangelfull beskrivelse av deltagerne karakteristika, som gjør det utfordrende å vurdere om intervensjonsgruppe og kontrollgruppe i studien er tilnærmet like. Studien beskriver alder, vekt og BMI på deltagerne, som er sentralt for studiens intervensjon. Vi finner ikke data på eksempelvis kjønnsfordeling, røykehistorikk og kirurgitid som er faktorer som kan være relevante for studiens resultater (Mansour et al., 2013). Videre er det beskrevet i studien at utfallsmålet smerte registreres ved hjelp av VAS. VAS skår er visualisert i en figur, men registreringene er ikke redegjort for i resultatdelen (Mansour et al., 2013). De inkluderte studiene gjør rede for postoperativ smertelindring og pasientoppfølging for intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Deltagerne i 6 av de 7 inkluderte studiene får lik behandling utover studienes intervensjon. Unntaket er studien til Toleska og Dimitrovski, (2019) der intervensjonsgruppen fikk premedikasjon med paracetamol og dexametason, mens det ikke er beskrevet premedikasjon til kontrollgruppen. Denne ulikheten kan påvirke utfallsmålet for postoperativ smerte og forekomsten av POKO. En annen studie beskrev at samtlige deltagere skulle få trippel kvalmeprofylakse i forbindelse med kirurgi, men redegjør i resultatene for at 9 av pasientene i OFA gruppen og 6 av pasientene i opioidgruppen kun fikk dobbel kvalmeprofylakse. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, slik at pasientene som mottok dobbel kvalmeprofylakse ble inkludert i analysen (Ziemann-Gimmel et al., 2014).

Samtlige av studiene har gjort rede for inklusjonskriterier. Deltagerne i primærstudiene skulle til elektiv laparoskopisk kirurgi, åpen bariatrisk kirurgi eller brystkirurgi og var klassifisert etter ASA systemet. I fem av syv studier ble pasienter klassifisert til ASA 1 og ASA 2 inkludert. To av studiene inkluderte ASA 3 pasienter (Bhardwaj et al., 2019; Toleska & Dimitrovski, 2019). Pasientene som var inkludert i studiene var mellom 18-60 år, slik at sårbare pasientgrupper som barn og eldre ble ekskludert. Flere av studiene undersøkte om OFA var hensiktsmessig til overvektige pasienter, mens andre hadde BMI grense som et eksklusjonskriterie (Bakan et al., 2015; Mansour et al., 2013). Studiene ekskluderte gravide og kvinner som ammet, nyre, lever- og hjertesyke, diabetikere, deltagere med medikament



allergier, psykiske lidelser, etablert forbruk av vanedannende medikamenter og kroniske smerter. I tillegg ekskluderes pasienter som ble konvertert fra laparoskopisk kirurgi til åpen kirurgi. Studiene benyttet standard overvåkning med elektrokardiogram (EKG), saturasjonsmåler (SpO<sub>2</sub>), endetidal måling av karbondioksid (Et CO<sub>2</sub>) og ikke-invasiv blodtrykksmåler (BT). Noen av studiene brukte i tillegg bispectral index (BIS) for søvnmonitorering.

Videre innhentet vi data fra de inkluderte studiene og samlet i en tabell for å få oversikt over studiekarakteristika. Vi så at tabellen ble omfattende og uoversiktlig slik at vi laget en egen tabell som beskriver intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, hvilke narkosemidler som er brukt til vedlikehold av anestesi, postoperativ smertelindring og kvalme profylakse og resultater. Tabellen er skrevet alfabetisk etter første forfatters etternavn og benyttes aktivt i sammenstilling av resultatene i kapittel 6.

#### 4.3 Relabilitet i inkluderte studier

Grunnleggende for alle forskningsspørsmål er datas pålitelighet, som i forskningssammenheng betegnes som relabilitet. Relabilitet omhandler nøyaktigheten av undersøkelsens data, hvilke data som benyttes, samt hvordan data er samlet inn og bearbeidet. En fremgangsmåte for å teste relabilitet er at flere forskere undersøker samme fenomenet. Hvis forskerne finner samme resultat, tyder det på høy relabilitet (Johannessen, Christoffersen, & Tufte, 2016). Høy relabilitet er likevel til liten hjelp hvis målingene måler noe annet enn det vi ønsker eller er systematisk feil (Pripp, 2018).

Validitet uttrykker om det er sammenheng mellom fenomenet som undersøkes og dataene som samles inn, og om resultatene fra forskningen er overførbare (Johannessen et al., 2016). Randomiserte studier har høy indre validitet på grunn av randomisering og definerte inklusjons og eksklusjonskriterier, men det er usikkert om resultatene er gyldig for andre pasientgrupper en de som undersøkes. Studiens ytre validitet sier noe om i hvilke grad resultatene er gyldige for andre utvalg under andre betingelser, altså om resultatene er generaliserbare (Pripp, 2018).

## 5. FORSKNINGSETIKK

Etikk omfatter prinsipper, retningslinjer og regler for å vurdere om handlinger er rett eller galt, prinsippene gjelder i like stor grad for forskningsvirksomhet som for annen virksomhet i samfunnet. I helseforskning kan etikk omhandle forholdet mellom mennesker og være retningsgivende for hva vi kan eller ikke kan gjør med hverandre (Johannessen et al., 2016). I vårt forskningsarbeid har vi utført en litteraturgjennomgang, slik at vi som forfattere ikke har vært i direkte kontakt med deltagerne som er undersøkt i enkeltstudiene (Jamtvedt, 2013). For å sikre at etiske prinsipper er ivaretatt er vi avhengig av at dette fremgår i studiene. I studiene vi presenterer har forfatterne innhentet skriftlig informert samtykke av deltagerne og det er søkt til Helsinkideklarasjonen eller lokal etiske komite. Vi bemerker oss hvilket årstall forskningsarbeidet har pågått, og er bevisste på at etiske retningslinjer kan være revidert slik at andre krav kan være gjeldene i dag.

Helsinkideklarasjonen er en sentral profesjonsnorm som er førende for forskning på mennesker. Store deler av verden bygger sin forskningsetiske lovgivning på prinsippene i deklarasjonen, slik at de fleste som forholder seg til forskning og forskningsetikk forholder seg til deklarasjonen. Helsinkideklarasjonen stiller overordnede prinsipper for forskning på mennesker og særlig sårbare grupper som nødvendigvis ikke har glede av forskningen. Deklarasjonen slår fast at samfunnets og vitenskapens behov for kunnskap aldri kan forsvare at deltagere i forskning utsettes for ubehag (Den norske legeföreningen, 2012). Deltagernes rett til medbestemmelse, autonomi og privatliv skal respekteres i alle forskningssammenhenger og deltageren kan når som helst trekke seg fra undersøkelsen uten konsekvenser (Johannessen et al., 2016). Selv om det informerte samtykke står sentralt, slår Helsinkideklarasjonen fast at forskeren har det forskningsetiske ansvaret (Førde, 2014).

Forskningsprosjekter innebærer ofte datainnsamling av identifiserbare personopplysninger, som i sin tur impliserer juridiske forhold (Johannessen et al., 2016). Forskere må avklare om prosjektet og persondata som er innhentet utløser meldeplikt eller konsesjonsplikt, som tydelig fremgår av personopplysningsloven (Lovdata, 2000). I Norge meldes forskningsprosjekter til Norsk samfunnsvitenskapelig datasenter (NSD) eller regionale komiteer for medisinsk- og helsefaglig etikk (REK). Dersom et prosjekt er konsesjonspliktig, som vil si at sensitive opplysninger og enkeltpersoners identitet kan identifiseres, skal prosjektet ha konsesjon fra datatilsynet før det påbegynnes (Johannessen et al., 2016). På bakgrunn av dette er ikke et arbeid med en systematisk oversikt konsesjons- eller meldepliktig da vi som forfattere skal oppsummere allerede eksisterende forskning.

## 6. RESULTATER

I dette kapittelet presenteres resultatene fra inkludert forskning med en narrativ fremstilling. Studiene vi inkluderte har samme studiedesign, RCT, som gjør det mulig å sammenstille data i en meta-analyse (Kunnskapssenteret, 2015). Med bakgrunn i oppgavens omfang valgte vi likevel å presentere resultatene med en narrativ fremstilling. I fremstillingen brukte vi studiekarakteristika fra vedlegg 2. Resultatene fra studiene er presentert alfabetisk etter første forfatters etternavn og oppsummeres til slutt i kapittel 6.1.

Bakan et al., (2015) sammenlignet opioidfri totalintravenøs anestesi med opioidbasert totalintravenøs anestesi (TIVA) til pasienter som skulle til elektiv laparoskopi. OFA gruppen fikk total intravenøs anestesi med dexmedetomidine og lidokain som opioidsubstitutt, mens opioidgruppen fikk opioidbasert TIVA med fentanyl. Begge gruppene fikk kontinuerlig infusjon med propofol for vedlikehold av generell anestesi. Alle deltagerne i studien fikk smertelindring etter et multimodalt regime med paracetamol og NSAID, i tillegg til en pasientstyrt smertepumpe med fentanyl. Ved gjennombruddssmerter fikk pasientene tramadol, et syntetisk opioid. Det ble ikke gitt kvalmeproylakse til gruppene, som begrunnes med at propofol i seg selv har antiemetiske egenskaper (Bakan et al., 2015). Studien viste at OFA gruppen fikk signifikant høyere doser propofol sammenlignet med kontrollgruppen. OFA gruppen brukte lengre tid på oppvåkingsfasen og det tok lengre tid før de ble utskrevet fra postoperativ avdeling. Hjerterytme og mean arterial pressure (MAP) var signifikant høyere i OFA gruppen. Elleve pasienter fikk tilførsel av nitroglycerin intravenøst som følge av MAP over 120 mmHg. I kontrollgruppen fikk 8 pasienter efedrin 10 mg grunnet MAP under 60 mmHg og 4 pasienter fikk atropin 0,5-1 mg grunnet bradykardi med frekvens under 45 (Bakan et al., 2015). Resultatene av studien indikerte at total intravenøs opioidfri anestesi med dexmedetomidine, lidokain og propofol sammenlignet med opioidbasert TIVA med fentanyl og propofol var assosiert med redusert bruk av fentanyl i tidlig postoperativ fase. Ved sammenligning av gruppene hadde OFA gruppen lavere behov for fentanyl de første 2 timene postoperativt. Første postoperative døgn var maks NRS skår lavere og pasientene hadde lavere forekomst av POKO i OFA gruppen. Studien konkluderte med at OFA egner seg til pasientgrupper som er særlig utsatt for POKO og at anestesiteknikken kan redusere forekomsten av hyperalgesi (Bakan et al., 2015).

Bhardwaj et al., (2019) sammenlignet total intravenøs opioidfri anestesi med dexmedetomidine og lidokain som opioidsubstitutt med opioidbasert TIVA med fentanyl og remifentanyl. Pasientene som ble undersøkt hadde BMI over 35, og skulle til elektiv laparoskopisk kirurgi, hvor urologiske inngrep ble utført (Bhardwaj et al., 2019). Begge gruppene fikk premedikasjon med alprazolam (benzodiazepin). Opioidgruppen fikk fentanyl, propofol og muskelrelaks før intubasjon, mens OFA gruppen fikk bolusdose med dexmedetomidine, propofol og et muskelrelaks. Begge gruppene fikk propofol som kontinuerlig infusjon for vedlikehold av generell anestesi, i tillegg fikk OFA gruppen dexmedetomidine og lidokain. Før kirurgistart fikk OFA gruppen en enkeltdose med ketamin. Perioperativt fikk begge gruppene en engangsdose med dexametason, paracetamol og diclofenak for postoperativ smertelindring, i tillegg til kvalmeprofylakse med ondansetron. Begge gruppene ble reversert med robinul-neostigmin før oppvåkning (Bhardwaj et al., 2019). Utfallsmålet smerte ble målt ved hjelp av VAS. VAS ble registrert regelmessig de første 24 timer postoperativt og ved VAS over 4 fikk pasientene tramadol (syntetisk opioid) intravenøst etter et titreringsregime. I opioidgruppen forekom et fall i SpO<sub>2</sub> som vedvarte inntil 40 minutter (Bhardwaj et al., 2019). Resultatet av studien viste at OFA var en trygg anestesiteknikk til overvektige pasienter som gjennomgikk elektiv urologisk laparoskopi fordi det kan foretas en dosereduksjon av opioider i den postoperative fasen. Signifikant færre pasienter i OFA gruppen hadde behov for ekstra smertestillende i det postoperative forløpet sammenlignet med opioidgruppen som hadde behov for opioider i tidlig postoperativ fase. Propofol forbruket var signifikant høyere i OFA-gruppen, det tok lengre tid før pasientene kunne ekstubereres og pasientene var trøttere sammenlignet med kontrollgruppen. Lengre tid før ekstubasjon og trøtte pasienter postoperativt kan skyldes høye doser med propofol til overvektig kombinert med virkningen til dexmedetomidine. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av POKO. Pasientene i OFA gruppen ble skrevet ut tidligere fra postoperativ avdeling sammenlignet med kontrollgruppen (Bhardwaj et al., 2019).

Feld et al., (2006) undersøkte om dexmedetomidine kan erstatte fentanyl som smertestillende komponent i generell anestesi med desfluran (Feld et al., 2006). Studien undersøkte pasienter som skulle til elektiv åpen bariatrisk kirurgi. Til innledning av generell anestesi mottok OFA gruppen dexmedetomidine istedenfor fentanyl, videre fikk alle pasientene tiopental, lidokain og et muskelrelakserende medikament intravenøst før intubasjon. Varighet av kirurgi var

tilnærmet lik i intervensjons- og kontrollgruppen, men tiden fra desfluran fordampere ble skrudd av til pasientene ble ekstremt var signifikant lavere i OFA-gruppen som fikk dexmedetomidine (Feld et al., 2006). Parameterne som ble brukt til å måle utfallsmålet smerte var NRS, BT, hjerterefrekvens og BIS for monitorering av søvn. Dexmedetomidine kombinert med desfluran gav lavere BT peri- og postoperativt. I intervensjonsgruppen mottok 3 av 10 pasienter efedrin 25 mg intramuskulært for at MAP skulle opprettholdes, sammenlignet med kontrollgruppen hvor 1 av 10 pasienter fikk efedrin 25 mg intramuskulært. Postoperativt fikk alle pasientene pasientstyrt smertepumpe med morfin. Resultatene viste at postoperativ administrering av morfin var redusert i OFA-gruppen som mottok opioidfri anestesi. Hjerterefrekvens, BT, smerteskår og morfinforbruk var redusert i OFA gruppen (Feld et al., 2006).

Hontoir et al. (2016) sammenlignet pasienttilfredshet etter generell anestesi med og uten opioider (Hontoir et al., 2016). Hensikten med studien var å undersøke om opioidfri anestesi påvirket pasientens rehabilitering postoperativt. Utfallsmålene ble målt gjennom NRS og quality of recover (QoR) som er et mål for pasienttilfredshet. Alle deltagerne mottok lik premedikasjon med alprazolam (benzodiazepin). Intervensjonsgruppen fikk klonidin som opioidsubstitutt, mens kontrollgruppen fikk remifentanyl. Begge gruppene fikk propofol, ketamin og lidokain ved innledning og sevofluran for vedlikehold av generell anestesi. Før kirurgistart fikk begge gruppene paracetamol og diklofenak (NSAID). Ved forekomst av økt BT og puls som i denne situasjonen ble tolket som tegn på utilstrekkelig smertelindring fikk pasientene i OFA gruppen bolus dose med ketamin hvis ikke økt gasskonsentrasjon av sevofluran gav tilstrekkelig effekt. Begge gruppene fikk kvalmeprofylakse med ondansetron før oppvåkning og en bolus med piritramide (syntetisk opioid), for å sikre postoperativ smertelindring. For postoperativ smertelindring fikk begge gruppene et multimodalt smerteregime med paracetamol hver 6 time og diklofenak hver 12 time. I tillegg ble pasientene utstyrt med en pasientstyrt smertepumpe med piritramide som kunne brukes ved NRS 3 eller høyere (Hontoir et al., 2016). Resultatene viste statistisk signifikant forskjell i utfallsmålet QoR postoperativt, pasientene rapporterte ulik opplevelse av emosjonell støtte og postoperative smerter. Postoperativt var behovet for piritramid målt til 8,1 mg i døgnet i OFA gruppen og 13,1 mg i døgnet for kontrollgruppen. Det var ingen signifikant forskjell i forbruket av piritramid postoperativt. NRS verdiene var signifikant forskjellige mellom gruppene 30 minutter og 24 timer postoperativt, men ikke signifikant 0-60 minutter etter

avsluttet kirurgi. Begge gruppene tilbrakte like lang tid på postoperativ avdeling, men hadde ulikt sedasjonsnivå 0-30 minutter postoperativ, som kan forklares ved at ketamin og klonidin har smertelindrende og sederende egenskaper. OFA gruppen rapporterte bedre emosjonell støtte, som kan forklares ved at klonidin har en angstdempende effekt. Studien oppsummerte at pasientene som fikk OFA var trøttere i tidlig postoperativ fase, slik at opioidforbruket kunne reduseres (Hontoir et al., 2016).

Mansour et al., (2013) evaluerte effekten av generell anestesi uten administrering av systemisk- og intraperitonealt virkende opioider, til elektive pasienter som gjennomgikk bariatrisk kirurgi med laparoskopisk teknikk (Mansour et al., 2013). Pasientene som ble undersøkt var overvektige pasienter med BMI over 50. Begge gruppene fikk premedikasjon med ranitidin (H<sub>2</sub> blokker), afipran, midazolam og dexametason. Intervensjonsgruppen fikk ketamin som opioidsubstitutt og kontrollgruppen fikk fentanyl. Begge gruppene fikk propofol og muskelrelaks før intubasjon og sevofluran til vedlikehold av anestesi. Begge gruppene fikk paracetamol hver 6 time. Postoperativt fikk OFA gruppen diklofenak og pasientstyrt smertepumpe med tramadol (syntetisk opioid), mens kontrollgruppen kun fikk pasientstyrt smertepumpe med fentanyl. Morfin intravenøst ble beskrevet som reservemedikament ved manglende effekt av smerteregimet (Mansour et al., 2013). For å kartlegge utfallsmålene smerte og POKO ble VAS og forekomsten av POKO registrert regelmessig inntil 24 timer postoperativt. Registrering av postoperative smerter er ikke beskrevet i studien, men er visualisert i en figur som viste at pasientene i OFA gruppen hadde lavere VAS smerteskår de første 12 timene postoperativt sammenlignet med kontrollgruppen. Studien viste ingen signifikant forskjell i BT, hjerterefrekvens, MAP, Et Co<sub>2</sub> og SpO<sub>2</sub> etter innledning av generell anestesi. Resultatene i studien viste bedre pasienttilfredshet i OFA gruppen og at sykepleierene som fulgte pasientene i det postoperative forløpet var komfortable med den postoperative oppfølgingen. Selv om pasientene i OFA gruppen oppga lav VAS og høy pasienttilfredshet forekom hallusinasjoner hos 7,14% av pasientene i det postoperative forløpet (Mansour et al., 2013).

Toleska og Dimitrovski (2019) undersøkte om opioidfri generell anestesi ga bedre smertelindring postoperativt sammenlignet med opioidbasert generell anestesi. Studien undersøkte pasienter som skulle til elektiv laparoskopisk cholezystektomi.

Intervensjonsgruppen fikk premedikasjon med paracetamol og dexametason. Det er ikke beskrevet at kontrollgruppen fikk premedikasjon. OFA gruppen fikk midazolam, propofol, lidokain og muskelrelaks før intubasjon. Til vedlikehold av generell anestesi fikk gruppen kontinuerlig infusjon med ketamin, lidokain, magnesiumsulfat i tillegg til sevofluran. Kontrollgruppen fikk midazolam, fentanyl, propofol og muskelrelaks før intubasjon, videre fikk gruppen bolus med fentanyl og sevofluran til vedlikehold av anestesi. Etter fjerning av galleblæren ble infusjon med lidokain og magnesiumsulfat stoppet, og en engangsdose med metamizole (NSAID) gitt i OFA gruppen. Begge gruppene fikk prostigmine-atropin for å reversere virkingen av muskelrelaks. Postoperativt fikk begge gruppene ketoprofen (NSAID) ved VAS skår 4, 5 eller 6 og trodon (opioid) ved VAS skår 7 eller høyere. Ved forekomst av POKO fikk begge gruppene ondansetron som kvalmestillende (Toleska & Dimitrovski, 2019). Resultatene viste at pasientene i opioidgruppen rapporterte høyere VAS på alle måletidspunktene sammenlignet med OFA-gruppen. På måletidspunktene første time etter kirurgi og 24 timer etter kirurgi ble det rapportert signifikant lavere VAS i OFA-gruppen, resterende måletidspunkter viste ingen signifikant forskjell i forekomst av smerter mellom gruppene. Det ble også registrert VAS ved hoste, som viste at pasientene i OFA-gruppen rapporterte signifikant lavere VAS ved hoste på måletidspunktene første time etter kirurgi og 24 timer etter kirurgi sammenlignet med opioidgruppen. Det totale behovet for smertelindring med opioider var større i opioidgruppen i det postoperative forløpet sammenlignet med OFA-gruppen. Studien viste at OFA som en del av multimodal analgesi bidro til en signifikant reduksjon av opioider i det postoperative forløpet, slik at opioidrelaterte bivirkninger var fraværende (Toleska & Dimitrovski, 2019).

Ziemann-Gimmel et al., (2014) undersøkte om opioidfri total intravenøs anestesi med trippel kvalmeprofylakse reduserte postoperativ kvalme og oppkast til pasienter med økt risiko for POKO. Risikofaktorer for POKO ble kartlagt ved hjelp av et skåringsverktøy hvor pasientene ble skåret fra 0-4. Risiko for POKO ble kartlagt i OFA-gruppen og opioidgruppen før oppstart av studien. Pasientene som ble undersøkt skulle til elektiv bariatrisk kirurgi med laparskopisk teknikk. Begge gruppene fikk midazolam som premedikasjon i tillegg til skopalamine plaster som ledd i trippel kvalme profylakse. Kontrollgruppen fikk innledningsvis fentanyl og propofol før intubasjon, dexametason administrert 10 minutter etter innledning og vedlikehold av anestesi med desfluran eller sevofluran med minimum alveolar concentration (MAC) 0,7-1,3 samt bolusdoser med fentanyl, morfin eller hydromorfin. OFA gruppen fikk en bolusdose

med dexmedetomidene, propofol og et muskelrelakserende medikament før intubasjon. Videre fikk OFA gruppen kontinuerlig infusjon med dexmedetomidine og propofol for vedlikehold av generell anestesi. Før kirurgistart fikk OFA gruppen en enkeltdose med ketamin. Monitorering med BIS (holdt mellom 40-60) ble brukt rutinemessig i OFA-gruppen, men ble ikke benyttet i opioidgruppen. Begge gruppene fikk robinul-neostigmin for å reversere virkningen av muskelrelaks, ondansetron gitt 20 minutter før kirurgislutt og ondansetron rutinemessig første postoperative dag for å forebygge kvalme relatert til kontrastmiddelet som ble brukt under kirurgi. Ved POKO fikk pasientene droperidol og promethazine (antihistamin) som tilleggsmedikasjon. Postoperativt fikk begge gruppene paracetamol og ketorolac (NSAID) hver 6 time de første 24 timene postoperativt. Postoperativ smerte var et sekundært endepunkt/utfall og ble kartlagt med verktøyet numeric point scale (NPS 0-10). Ved gjennombruddssmerter fikk begge gruppene oxykodon oralt eller hydromorfin intravenøst, avhengig av smerteintensitet (Ziemann-Gimmel et al., 2014). Det var ingen signifikant forskjell i OFA-gruppen og opioidgruppen i risiko for POKO ved oppstart. Studien viste at opioidfri TIVA reduserte risikoen for POKO sammenlignet med opioidbasert anestesi med sevofluran eller desfluran (Ziemann-Gimmel et al., 2014). Resultatene fra studien viste at begge gruppene trengte tilnærmet lik mengde med opioider postoperativt. I opioid gruppen rapporterte 22 pasienter (37,3%) POKO sammenlignet med 12 pasienter (20%) i OFA gruppen, forekomsten av POKO var signifikant lavere i OFA gruppen. Alvorlighetsgraden av POKO var ulik i gruppene, i opioidgruppen ble det rapportert høyere forekomst av brekninger postoperativt sammenlignet med OFA-gruppen. Det var ingen signifikant forskjell i antall pasienter som trengte reservemedisinering med droperidol og promethazine i den postoperative perioden. Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell i tiden fra kirurgislutt til ankomst postoperativ avdeling, i smerteskår (median 4) ved ankomst postoperativ avdeling eller for å oppfylle utskrivningskriterier fra postoperativ avdeling. I opioidgruppen rapporterte 28 pasienter høy NPS flere ganger de første 24 timene, mens i OFA gruppen rapporterte 24 pasienter høy NPS på ett tidspunkt i løpet av de første 24 timene. Det ble rapportert bivirkninger i OFA gruppen. En pasient utviklet AV-blokk grad 2 og en pasient utviklet hypotensjon i den postoperative fasen. Studien viste at opioidfri TIVA reduserer risikoen for POKO sammenlignet med opioidbasert anestesi med sevofluran eller desfluran (Ziemann-Gimmel et al., 2014).



## 6.1 Oppsummering

### 6.1.1 Postoperative smerter og analgetika

I studien til Toleska & Dimotrovski (2019) rapporterte pasientene i opioidgruppen en statistisk signifikant høyere VAS i hvile i løpet av den første timen (VAS 5) og 24 timer (VAS 4) etter kirurgi sammenlignet med VAS i OFA gruppen i løpet av første time (VAS 3) og etter 24 timer (VAS 2). Sammenligning av VAS ved hvile i begge gruppene de første 24 timene postoperativt viste en tendens til at pasientene i opioidgruppen rapporterte høyere VAS på alle analyserte tidspunkter, sammenlignet med pasientene i OFA gruppen, men forskjellene var ikke signifikante. I samme studie var VAS skår ved hoste signifikant høyere i opioidgruppen på måletidspunktene 1 time og 24 timer etter kirurgi sammenlignet med OFA gruppen. På resterende måletidspunkter var det ingen signifikante forskjeller i gruppene (Toleska & Dimotrovski, 2019). Hontoir et al., (2016) fant signifikant forskjell i NRS skår 30 minutter og 24 timer etter kirurgi. Opioidgruppen rapporterte median NRS 3 etter 30 minutter og median NRS 2 etter 24 timer, sammenlignet med OFA gruppen som rapporterte median NRS 1 og NRS 0 på de samme måletidspunktene, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (Hontoir et al., 2016). I studien til Ziemann-Gimmel et al., (2014) ble pasientene introdusert for smertekartleggings verktøyet NRS før kirurgi, og bedt om å bestemme sin egen «akseptable» smerte. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i rapporteringen av uakseptable smerter, men 28 pasienter i opioidgruppen rapporterte uakseptable smerter i løpet av de 24 første timene etter kirurgi, sammenlignet med OFA gruppen hvor 24 pasienter rapporterte uakseptable smerter. Begge gruppene rapporterte median NRS 4 ved ankomst postoperativ avdeling. (Ziemann-Gimmel et al., 2014).

Bakan et al., (2015) fant at første postoperative døgn hadde pasientene i OFA gruppen signifikant lavere maks NRS sammenlignet med opioidgruppen. Maks NRS etter opphør av pasientstyrt smertepumpe med fentanyl etter 6 timer postoperativt viste signifikant lavere median NRS 3 (variasjonsbredde 2-4) i OFA-gruppen sammenlignet med opioidgruppen median NRS 4 (variasjonsbredde 2-6) i opioidgruppen (Bakan et al., 2015).

Pasientene som fikk opioidfri anestesi med ketamin som opioidsubstitutt i studien til Mansour et al., (2013) oppgav lavere VAS de første 12 timene postoperativt sammenlignet med kontrollgruppen. Studien til Feld et al., (2006) undersøkte om dexmedetomidine kan erstatte fentanyl som smertestillende komponent i generell anestesi med desfluran. Postoperative smerter ble målt med NRS en og to timer etter kirurgi. I opioidgruppen ble det rapportert NRS 7 en time postoperativt, sammenlignet med OFA gruppen som rapporterte NRS 3,5 på samme

tidspunkt. To timer postoperativt rapporterte opioidgruppen NRS 6, sammenlignet med OFA gruppen som rapporterte NRS 2. Begge gruppene ble utstyrt med en pasientstyrt smertepumpe med morfin for postoperativ smertelindring. Etter to timer ble det registrert at opioidgruppen gjennomsnittlig brukte mer morfin sammenlignet med OFA gruppen. Studien har ikke redegjort for om forskjellene i NRS og behov for morfin er signifikant forskjellig i gruppene (Feld et al., 2006).

Bakan et al. (2015) og Bhardwaj et al. (2019) fant at pasientene som fikk opioidfri TIVA med dexmedetomidine, lidokain og propofol hadde signifikant redusert behov for fentanyl i umiddelbar postoperativ fase. I studien til Bakan et al. (2015) fikk begge gruppene pasientstyrt smertepumpe med fentanyl de første 6 timene postoperativt. Til sammen valgte 9 pasienter (n=6) i OFA gruppen og (n=3) i opioidgruppen å ikke benytte seg av pasientstyrt smertepumpe med fentanyl grunnet minimale postoperative smerter. Fentanylforbruket to timer etter kirurgi var signifikant lavere i OFA gruppen sammenlignet med opioidgruppen, men det var ingen signifikant forskjell i fentanylforbruket etter 4 og 6 timer. I studien til Bhardwaj et al. (2019) fikk pasientene i begge gruppene tilførsel av opioider ved VAS  $\geq 4$ . Det var signifikant færre pasienter i OFA gruppen (n=8) som hadde behov for ekstra smertestillende postoperativt sammenlignet med kontrollgruppen (n=34). Pasientene i opioidgruppen ba om smertestillende på et tidligere tidspunkt etter kirurgislutt sammenlignet med OFA gruppen (Bhardwaj et al., 2019). I likhet med dette hadde opioidgruppen i studien til Toleska & Dimotrovski (2019) et større behov for fentanyl i den postoperative fasen sammenlignet med OFA gruppen. Hverken Hontoir et al. (2016) eller Ziemann-Gimmel et al. (2014) fant noen statistisk signifikans i forbruk av opioider postoperativt.

På tvers av studiene rapporterte 5 studier at OFA-gruppen hadde lavere smerteskår i umiddelbar postoperative fase og 24 timer etter kirurgislutt (Bakan et al., 2015; Feld et al., 2006; Hontoir et al., 2016; Mansour et al., 2013; Toleska & Dimitrovski 2019). En av studiene rapporterte lavere maks NRS skår i OFA-gruppen etter opphør av pasientstyrt smertepumpe (Bakan et al., 2015). To studier rapporterte at pasientene i OFA-gruppene hadde behov for signifikant mindre opioider i den postoperative fasen sammenlignet med opioidgruppen (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019). To andre studier viste ingen signifikant forskjell mellom OFA-gruppen og opioidgruppen i behovet for opioider i den postoperative fasen, men at OFA-gruppen hadde tendens til lavere smerteskår og mindre behov for opioider (Hontoir et al., 2016; Ziemann-Gimmel et al., 2014). Resterende studier

har ikke redegjort for om det er signifikant forskjell i behovet for opioider mellom OFA-gruppen og opioidgruppen i den postoperative fasen.

#### 6.1.2 Forekomst av postoperativ kvalme og oppkast

Bhardwaj et al., (2019) fant ingen statistisk signifikans i forekomsten av POKO (Bhardwaj et al., 2019). I motsetning til Bhardwaj et al., (2019) fant Ziemann-Gimmel et al., (2014) statistisk signifikant forskjell i forekomsten av POKO i gruppene. I opioidgruppen rapporterte 22 pasienter (37,3%) POKO sammenlignet med 12 pasienter (20%) i OFA-gruppen. Toleska & Dimitrovski (2019) rapporterte ingen ulikheter i forekomst av POKO, men at begge gruppene fikk ondansetron ved behov (Toleska & Dimitrovski, 2019). I studien til Bakan et al., (2015) ble det rapportert høyere forekomst av POKO i opioidgruppen sammenlignet med OFA-gruppen, men forskjellene var ikke signifikante. Det ble gitt signifikant mer kvalmestillende til opioidgruppen (n=6) sammenlignet med OFA gruppen (n=0) i den postoperative fasen (Bakan et al., 2015).

#### 6.1.3 Sekundærfunn

Bhardwaj et al., (2019) kommenterte forekomst av  $spO_2$  fall hos pasientene i opioidgruppen som vedvarte inntil 40 minutter etter intubasjon (Bhardwaj et al., 2019). Feld et al., (2006) fant at OFA med dexmedetomidine ga lavere blodtrykk perioperativt, sammenlignet med gruppen som fikk fentanyl. I studien til Mansour et al., (2013) var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene i de perioperative parameterne BT, hjertefrekvens, MAP, Et  $CO_2$  og  $spO_2$ . I samme studie ble det rapportert at 7,14% av pasientene i OFA-gruppen som fikk ketamin som opioidsubstitutt fikk hallusinasjoner i det postoperative forløpet (Mansour et al., 2013). I studien til Ziemann- Gimmel et al., (2014) ble det ikke rapportert dysforiske bivirkninger som kan knyttes til ketamin (Ziemann-Gimmel et al., 2014). Resterende studier har ikke kommentert bivirkninger som kan knyttes til ketamin (Bhardwaj et al., 2019; Hontoir et al., 2016; Toleska & Dimitrovski, 2019). Ziemann-Gimmel et al., (2014) rapporterte bivirkninger i OFA-gruppen. En pasient utviklet AV-blokk grad 2 og en pasient var hypotensiv i den postoperative fasen (Ziemann-Gimmel et al., 2014).

Bhardwaj et al. (2019) fant at propofolforbruket var signifikant høyere i OFA-gruppen. Det tok lengre tid fra kirurgislutt til ekstubering kunne foretas og pasientene var generelt trøttere sammenlignet med opioidgruppen (Bhardwaj et al., 2019). I motsetning til dette var tiden fra desfluran fordampere ble skrudd av til pasientene kunne ekstuberer signifikant lavere i OFA-gruppen i studien til Feld et al. (2006).

Pasientene i OFA-gruppen ble skrevet ut tidligere fra postoperativ avdeling sammenlignet med kontrollgruppen (Bhardwaj et al., 2019; Ziemann-Gimmel et al., 2014). Ziemann-Gimmel et al. (2014) fant ingen forskjell på gruppene i tiden fra kirurgislutt til ankomst postoperativ avdeling (Ziemann-Gimmel et al., 2014). Hontoir et al. (2016) rapporterte at pasientene i OFA-gruppen var trøttere ved ankomst postoperativ avdeling, men at begge gruppene tilbragte like lang tid før utskrivelse (Hontoir et al., 2016). I motsetning til Hontoir et al. fant Bakan et al. (2015) at OFA-gruppen hadde lengre restitusjonstid (Bakan et al., 2015).

## 7. DISKUSJON

I dette kapittelet diskuteres først resultatene fra kapittel 6. Vi har kategorisert resultatene med overskrifter for å strukturere teksten og gi leseren et innblikk i hvordan vi har trukket ut relevante data fra forskningsartiklene som drøftes. Til slutt diskuterer vi metode og hvilke erfaringer vi har gjort oss under arbeidet med masteroppgaven. Vi vil også diskutere reliabilitet og validitet i tillegg til hva vi har gjort for å styrke vår systematiske oversikt.

### 7.1 Resultatdiskusjon

Hensikten med litteraturgjennomgangen var å oppsummere hvilke kunnskap som foreligger om hvordan opioidfri anestesi påvirker pasientens postoperative smertelindring og postoperativ kvalme og oppkast. For å besvare forskningsspørsmålet har vi fokusert på postoperativ smerte, analgetika og POKO. I dette kapittelet diskuterer vi studienes resultater i lys av forskning, relevant teori og egne erfaringer.

#### 7.1.1 Postoperative smerter og analgetika

Opioidfri TIVA med dexmedetomidine, lidokain og propofol reduserte behovet for opioider i den umiddelbare postoperative fasen (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019). Resultatene viste at det totale behovet for opioider i den postoperative perioden var signifikant høyere i opioidgruppen enn i OFA gruppen (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019). Konseptet multimodal analgesi referer til å oppnå tilstrekkelig analgesi gjennom additive eller synergiske effekter av to eller flere smertestillende medikamenter, som kan gi en dosereduksjon og redusere forekomsten av bivirkninger (Mauermann, Ruppen, & Bandschapp, 2017). På tvers av studiene ser vi at OFA-gruppene har signifikant mindre behov for opioider i umiddelbar postoperativ fase, som understøtter konseptet multimodal analgesi. Toleska og Dimitrovski (2019) undersøkte om opioidfri anestesi med lidokain, ketamin og magnesiumsulfat gav bedre postoperativ smertelindring sammenlignet med fentanyl. En time etter oppgav opioidgruppen (n=8) VAS 5 og OFA gruppen (n=7) VAS 3 og 5. Tjuefire timer etter operasjonen oppgav opioidgruppen (n=9) VAS 4 sammenlignet med OFA-gruppen (n=9) som rapporterte at de ikke hadde smerter. Resultatene viste signifikant høyere VAS ved hoste i opioidgruppen sammenlignet med OFA-gruppen etter 1 time og 24 timer. VAS på resterende analysetidspunkter var høyere i opioidgruppen, men viste ingen signifikant forskjell. Pasientene i OFA-gruppen oppgav lavere VAS postoperativt og det totale behovet for opioider i den postoperative fasen var lavere (Toleska & Dimitrovski, 2019). I likhet med Toleska og Dimitrovski (2019) rapporterte OFA-gruppen i studien til Feld et al. (2006) lavere smerteskår en opioidgruppen første og andre time postoperativt. Smerteskår og opioid forbruk

var lavere i OFA-gruppen, men resultatene viste ingen statistisk signifikans. Imidlertid fant Hontoir et al. (2016) og Ziemann-Gimmel et al. (2014) ingen signifikant forskjell i postoperativ administrering av opioider 24 timer postoperativt. Både litteraturen og fagmiljøet antyder at høye doser med opioider perioperativt kan disponere for hyperalgesi (Bakan et al., 2015). På bakgrunn av at inkluderte forskningsartikler i denne systematiske oversikten ikke undersøkte forekomsten av hyperalgesi, har vi valgt å ikke diskutere fenomenet.

Fire av studiene brukte gassanestesi med desfluran eller sevofluran for vedlikehold av generell anestesi (Feld et al., 2006; Hontoir et al., 2016; Mansour et al., 2013; Toleska & Dimitrovski, 2019). Litteraturen beskriver at inhalasjonsanestetika gir søvn, analgesi og muskelrelaksjon i motsetning til propofol som kun har søvneffekt (Næss og Strand, 2011). Med bakgrunn i inhalasjonsanestetikas egenskaper for metabolismering kan det se ut til at anestesi med sevofluran eller desfluran ikke påvirker postoperativ smertelindring i særlig stor grad. Dette understøttes av studien til Ziemann-Gimmel et al. (2014) hvor pasientene i OFA-gruppen fikk TIVA med propofol for vedlikehold av generell anestesi, mens opioidgruppen fikk desfluran. Begge gruppene rapporterte median NRS 4 ved ankomst postoperativ avdeling, som viser at pasientene hadde tilnærmet lik smerteintensitet i umiddelbar postoperativ fase (Ziemann-Gimmel et al., 2014). På tvers av studiene viste resultatene at pasientene som fikk opioidfri anestesi hadde lik eller lavere smerteintensitet i umiddelbar postoperativ fase sammenlignet med pasientene som fikk opioidbasert anestesi. Selv om resultatene indikerer at opioidfri anestesi gir lik eller lavere smerteskår i den postoperative fasen sammenlignet med opioidbasert anestesi, bekrefter kun to av studiene at OFA gruppen hadde signifikant lavere behov for opioider i den postoperative fasen sammenlignet med opioidgruppen (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019). Med bakgrunn i resultatene på tvers av de inkluderte studiene er det ikke mulig å si noe om opioidfri anestesi gir lavere behov for opioider i den postoperative fasen.

Inkluderte studier i denne systematiske oversikten undersøkte pasienter som skulle til laparoskopisk cholestektomi (Bakan et al., 2015; Toleska og Dimitrovski, 2019), laparoskopisk bariatrisk kirurgi Ziemann-Gimmel et al., (2014), laparoskopisk urologi Bhardwaj et al., (2019), åpen bariatrisk kirurgi Feld et al., (2006) og brystkirurgi Hontoir et al., (2016) En av studiene rapporterte at tarmfunksjonen til pasientene i OFA gruppen som fikk lidokain kom raskere i gang sammenlignet med opioidgruppen (Toleska og Dimitrovski 2019). Obstipasjon er en fryktet komplikasjon, spesielt til pasienter som gjennomgår tarmkirurgi. Ved anestesi til pasienter som skal gjennomgå blant annet tarmkirurgi tilstreber

vi som anestesisykepleiere å ivareta tarmfunksjon for å forebygge postoperative komplikasjoner som kan påvirke det kirurgiske resultatet. Med bakgrunn i kunnskapen som kommer frem av forskningen tror vi at opioidfri anestesi kan være et alternativ til opioidbasert anestesi til pasienter som gjennomgår tarmkirurgi, fordi en reduksjon av opioider eller fravær av opioider kan forebygge kirurgiske komplikasjoner (Toleska og Dimitrovski, (2019).

### 7.1.2 Analgetika

Opioidfri anestesi med dexmedetomidine, lidokain og ketamin gir bedre postoperativ smertelindring og forebygger gjennombruddssmerter (Bhardwaj et al., 2019). Et godt grunnlag for postoperativ smertelindring kan redusere gjennombruddssmerter og føre til raskere mobilisering av pasienten. På den andre siden søker vi som anestesipersonell medikamenter som er forutsigbare og lett styrbare, for å kunne titrere analgesi etter effekt i den perioperative fasen. Derfor er opioidbasert anestesi med remifentanil og fentanyl godt egnet og fortsatt førstevalget. Fordi remifentanil og fentanyl har kort halveringstid stiller det krav til at anestesisykepleieren planlegger for postoperativ smertelindring ved kirurgislutt. Feld et al., (2006) diskuterte om kombinasjonen dexmedetomidine og desfluran sammenlignet med fentanyl og defluran titrert til samme BIS nivå representerte samme anestesidybde. Det er derfor mulig at den opioidbesparende effekten av dexmedetomidine som er observert i studien ikke stemmer.

Ulikheter i forekomsten av postoperative smerter og behov for opioide smertestillende på tvers av studiene kan forklares med at det benyttes ulike medikamenter i den multimodale tilnærmingen for analgesi. Seks av syv studier ga paracetamol og NSAID i løpet av det kirurgiske forløpet for å redusere behovet for opioider postoperativt (Bakan et al., (1015; Bhardwaj et al., 2019; Hontoir et al., 2016; Mansour et al., 2013; Toleska og Dimitrovski, 2019; Ziemann-Gimmel et al., 2014).. De inkluderte studiene viste at opioidfri anestesi lar seg gjennomføre, men at studiene har et smerteregime for postoperativ smertelindring som inneholder opioider. Flere av studiene rapporterer at OFA-gruppen hadde mindre behov for opioider i den postoperative fasen sammenlignet med opioidgruppen, men kun to av studiene fant at behovet for opioider er signifikant lavere i OFA gruppen sammenlignet med opioidgruppen i den postoperative fasen (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019) Dette kan indikere at OFA gir lengre postoperativ smertelindring sammenlignet med opioidbasert anestesi. På den andre siden viser det også at det mangler kunnskap om ikke-opioid smertelindring i den postoperative fasen.

Studien til Mansour et al. (2013) rapporterte at 7,14% av pasientene i OFA gruppen opplevde hallusinasjoner i den postoperative fasen. Ketamin har gode analgetiske effekter, men er forbundet med psykiske bivirkninger. Psykiske bivirkninger er doseavhengig og forbigående, men kan dempes med propofol eller benzodiazepiner (Næss og Strand, 2011). Fra vårt perspektiv som anestesisykepleiere er hallusinasjoner en lite akseptert bivirkning som vi ønsker å unngå. I studien til Mansour et al. (2013) fikk pasientene i OFA-gruppen kun ketamin og sevofluran, ingen tiltak for å forebygge hallusinasjoner er redegjort for. På den andre siden ble det ikke rapportert om hallusinasjoner i resterende studier som brukte ketamin i OFA-gruppen. I praksis erfarer vi at ketamin sammen med propofol eller benzodiazepiner forebygger forekomsten av hallusinasjoner.

### 7.1.3 Forekomst av postoperativ kvalme og oppkast

Postoperativ kvalme og oppkast oppstår hos 25-80% av alle pasientene som gjennomgår kirurgi i generell anestesi (Stjernberg et al., 2018). Hypotesen i to av studiene var at reduksjon av opioider perioperativt kunne redusere forekomsten av POKO (Bakan et al., 2015; Ziemann-Gimmel et al., 2014). I studien til Bakan et al., (2015) fikk ingen av gruppene kvalmeprofylakse fordi propofol i seg selv har antiemetiske effekter. Det ble rapportert forekomst av postoperativ kvalme i OFA-gruppen (n=5) og opioidgruppen (n=13). I OFA-gruppen hadde 1 pasient oppkast sammenlignet med opioidgruppen hvor 5 pasienter hadde oppkast. Det var kun opioidgruppen (n=6) som hadde behov for kvalmestillende i den postoperative perioden, forskjellen var statistisk signifikant (Bakan et al., 2015). Resultatene kan indikere at opioidfri anestesi ga lavere forekomst av kvalme. Det var ingen signifikant forskjell i rapporteringen av postoperativ kvalme og oppkast, slik at forskjellene kan være tilfeldige. På den andre siden er behovet for kvalmestillende i den postoperative perioden signifikant høyere i opioidgruppen (Bakan et al., 2015). I motsetning til Bakan et al., (2015) fikk begge gruppene i studien til Bhardwaj et al., (2019) kvalmeprofylakse med steroider og ondansetron perioperativt. Forekomsten av POKO i gruppene viste ingen signifikant forskjell. På tvers av resultatene i disse to studiene er det vanskelig å vurdere om fravær av opioider OFA-gruppen ga lavere forekomst av POKO, eller om effekt av kvalmeprofylakse forebygget POKO i den postoperative perioden.

Pasientens predisponerende faktorer, valg av anestesi teknikk, medikamentell behandling og kirurgi teknikk har betydning for forekomsten av POKO (Ræder, 2005). Adekvat væsketerapi er også beskrevet som en faktor som kan påvirke POKO (Stjernberg et al., 2018). Vi bemerker oss at ingen av de syv inkluderte artiklene har redegjort for væskebalanse



perioperativt, slik at det ikke er mulig å vurdere om væske har innvirkning på forekomsten av POKO. Laparoskopisk kirurgiteknikk er i seg selv forbundet med økt forekomst av POKO (Ræder, 2005). Fem av studiene brukte laparoskopisk kirurgiteknikk (Bakan et al., 2015; Bhardwaj et al., 2019; Mansour et al., 2013; Toleska & Dimitrovski, 2019; Ziemann-Gimmel et al., 2014), mens to studier brukte åpen kirurgiteknikk (Feld et al., 2006; Hontoir et al., 2016). I studien til Hontoir et al. (2016) er utfallsmålet POKO lite redegjort for, men pasientene i OFA-gruppen rapporterte gjennom QoR signifikant bedre komfort sammenlignet med opioidgruppen. Begge gruppene fikk steroider preoperativt, som har kvalmestillende effekter. Fordi POKO er forbundet med ubehag, kan resultatene tolkes som at forekomsten av POKO ikke var betydelig (Hontoir et al., 2016).

Opioidfri anestesi med TIVA reduserte forekomsten av POKO i studien til Ziemann-Gimmel et al., (2014) der de undersøkte om OFA med trippel kvalmeproylakse reduserte forekomsten av POKO til utsatte pasienter. Pasientene i begge gruppen ble kartlagt ved hjelp av et kartleggingsverktøy for å indentifisere risikofaktorer for POKO før oppstart av studien, begge gruppene var signifikant like ved start. Resultatene viste at OFA-gruppen (n=12) hadde lavere forekomst av POKO sammenlignet med opioidgruppen (n=22), forskjellen var statistisk signifikant. Ulik forekomst av POKO til tross for lik kvalmeproylakse kan forklares ved at OFA-gruppen fikk TIVA mens opioidgruppen fikk inhalasjonsanestetika. Funnet understøtter allerede eksisterende kunnskap om at inhalasjonsanestetika er forbundet med økt forekomst av POKO. På den andre siden hadde pasientene i begge gruppene behov for ekstra kvalmestillende i den postoperative perioden. Det var ingen signifikant forskjell i administrering av ekstra kvalmestillende (Ziemann-Gimmel et al., 2014).

Vi bemerker oss at studiene har ulike protokoller for premedikasjon. I studien til Toleska & Dimitrovski (2019) fikk OFA gruppen premedikasjon med paracetamol og steroider, mens det ikke var beskrevet premedikasjon til opioidgruppen. Fordi steroider har kvalmestillende egenskaper, kan ulikheten ha konsekvenser for studiens resultater. Studien har ikke redegjort forekomsten av POKO i sine resultater, men sier at opioidrelaterte bivirkninger var fraværende (Toleska og Dimitrovski, 2019). Samme studie hevder at kontinuerlig infusjon med lidokain perioperativt reduserer opioidforbruket, som førte til redusert forekomst av POKO. Studien rapporterte at tarmfunksjonen til pasientene i OFA-gruppen kom raskere i gang sammenlignet med opioidgruppen (Toleska og Dimitrovski 2019). Funnet understøttes av litteratur som beskriver at lidokain har virkningsmekanismer som bevarer gastrointestinale funksjoner (Sultana et al., 2017).

#### 7.1.4 Sekundærfunn

Opioidfri anestesi med propofol og dexmedetomidine til overvektige førte til lengre tid fra kirurgislutt til ekstubering kunne foretas sammenlignet med opioidgruppen (Bhardwaj et al., 2019). Forlenget ekstubasjonstid i OFA-gruppen kan forklares ved at dexmedetomidine har sederende egenskaper som kan påvirke oppvåkningstiden. På den andre siden erfarer vi at propofol til overvektige kan gi forlenget oppvåkningstid grunnet medikamentets fettløselige egenskaper. Dette kan forklare at opioidfri anestesi med dexmedetomidine og propofol kan forlenge ekstubasjonstiden hos overvektige pasienter. I motsetning til dette var tiden fra desfluran fordampere ble skrudd av til pasientene kunne ekstuberer signifikant lavere i OFA-gruppen sammenlignet med opioidgruppen i studien til Feld et al., (2006). Begge studiene undersøkte pasienter som skulle gjennomgå elektiv bariatrisk kirurgi. Kortere ekstubasjonstid i OFA-gruppen i studien til Feld et al. (2006) kan forklares ved at desfluran har lav vevsløselighet og gir derfor raskere oppvåkning sammenlignet med propofol (Næss og Strand, 2011).

## 7.2 Metodediskusjon

En systematisk oversikt er en oppsummering av tilgjengelig forskning som besvarer en problemstilling. Oversikten kan i prinsippet sammenstille alle typer kjernes spørsmål og forskningsmetoder i en meta-analyse eller ved en narrativ fremstilling (Helsebiblioteket, 2016). Anestesisykepleieren skal utøve sin funksjon faglig forsvarlig innenfor eget kompetanseområde, utføre sitt arbeid i samsvar med gjeldene lover, retningslinjer og prosedyrer (ALNSF, 2017). For å forbedre klinisk praksis i anestesisykepleie er det viktig at forskningsresultater og systematiske oversikter blir gjort tilgjengelig. Innenfor helseforskning er det vanlig å gjøre systematiske litteraturstudier for å identifisere relevante studier, vurdere kvaliteten på primærstudier og sammenstille resultatene for å gi praksis et balansert bilde av hva forskning viser om en bestemt problemstilling (Helsebiblioteket, 2016; Johannessen et al., 2016).

Vi valgte å gjøre en systematisk oversikt fordi metoden er hensiktsmessig for å sammenstille studier med effektspørsmål (Nortvedt et al., 2012). Under prosjektbeskrivelsen diskuterte vi muligheten for å gjøre en observasjonsstudie eller gjennomføre intervjuer, men så at det ville bli utfordrende med tanke på masteroppgavens omfang, prinsippene i helseforskning og at OFA kun utøves ved noen få anesthesiavdelinger i Norge. Ved å gjøre et observasjonsstudie eller intervju pasienter som har fått OFA kunne vi innhentet pasientenes subjektive opplevelse som kunne bidratt til en mer presis besvarelse av problemstillingen. I litteratursøket fant vi få studier som undersøkte hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperativ smertelindring og postoperativ kvalme og oppkast, som viser at det er et kunnskapshull og behov for mer forskning.

I ettertid ser vi at andre metoder enn systematisk oversikt kunne vært hensiktsmessig for å besvare problemstillingen. Arbeidet med masteroppgaven har vært tidsbegrenset, slik at en forskningsstudie ville vært utfordrende å gjennomføre da vi er i full jobb ved siden av arbeidet med oppgaven. Perioden vi har skrevet masteroppgaven i har vært krevende med tanke på covid-19 pandemien. Pandemien har stilt krav til at vi som sykepleiere har blitt omdisponert til andre avdelinger og det har grunnet smittesituasjonen vært utfordrende og møtes for veiledning med bibliotekar og masterseminarer. I arbeidet med denne masteroppgaven har vi tilegnet oss kunnskap om forskningsprosessen, hvordan analysere faglige problemstillinger og hvordan forholde seg kritisk til ulike informasjonskilder, samt anvende kunnskap til faglig resonnement innen anestesisykepleie (OsloMet, 2018). Arbeidet med denne systematiske oversikten har gjort oss mer kritiske til hvordan vi leser og tolker forskning. Vi har blitt særlig

observante på om observasjonene i studiene er statistisk signifikante eller om de kan antas å være tilfeldige. Med denne kunnskapen kan vi på et senere tidspunkt delta eller gjennomføre et forskningsprosjekt.

Vi brukte CASP sjekklisten for vurdering av randomiserte kontrollerte studier hentet fra helsebiblioteket for å vurdere kvaliteten på de inkluderte studiene. Vi valgte CASP sjekklisten istedenfor PRISMA statement fordi vi allerede var godt kjent med CASP fra prosjektbeskrivelsen. Flere av studiene som ble identifisert under arbeidet med prosjektbeskrivelsen hadde vi vurdert med CASP, slik at å fortsette med samme sjekkliste sparte oss for dobbeltarbeid. Vi brukte PRISMA flyt skjema som verktøy for å synliggjøre hvordan vi arbeidet med vår systematiske gjennomgang. Etter at vi vurderte kvaliteten til studiene, brukte vi verktøyet «Risk of bias tools» hentet fra Cochrane for å vurdere risiko for systematiske feil på tvers av studiene. Gjennom deltagelse på masterseminar fikk vi bedre innsikt i hvilke verktøyer som finnes for å vurdere kvaliteten på ulike studier og hvilke verktøyer som var egnet for vår systematiske gjennomgang. I litteratursøket identifiserte vi en studie som vi var usikre på om var fagfellevurdert. Vi diskuterte denne studien med veileder og konfererte med bibliotekar som kunne bekrefte at studien var fagfellevurdert.

En metode for å gradere kvaliteten på dokumentasjonen i systematiske oversikter er The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). GRADE er en anerkjent metode som brukes av kunnskapssenteret og internasjonale organisasjoner som Verdens helseorganisasjon og Cochrane Collaboration. De viktigste elementene som vurderes er studiedesign, risiko for systematiske feil, grad av samsvar mellom studiene, hvor presise resultatene er og mistanke om rapporteringsskjevheter (Jamtvedt, 2013). I en systematisk oversikt på mastergrad nivå ville denne metoden blitt for omfattende. Med bakgrunn i masteroppgavens omfang valgte vi en narrativ fremstilling av resultatene fremfor meta-analyse.

Vår systematiske oversikt er styrket ved at vi er to forfattere som har arbeidet uavhengige av hverandre i utvelgelsesprosessen av studier fra litteratursøket. Før kvalitetsvurdering av studiene gjorde vi en pilotgjennomgang med en studie som vi vurderte sammen med CASP sjekklisten. Videre vurderte vi studiene hver for oss før vi sammenstilte sjekklistene.

Dataekstraksjonen ble gjort ved at en av forfatterne hentet ut informasjon om land, antall deltagere i gruppene, medikamenter i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, medikament til vedlikehold av anestesi, postoperativ smertelindring og kvalmeprofylakse og hovedfunn fra hver av studiene. Informasjonen ble satt sammen i tabell som ble kvalitetssikret av den andre

forfatteren. Vi har brukt vår veileder aktivt i prosessen for å forsikre oss om at vi har forstått og brukt verktøyene for å vurdere risiko for systematiske feil korrekt. Vi kontaktet bibliotekar for veiledning i forbindelse med søkestrategi og litteratursøk i både prosjektbeskrivelsen og masteroppgaven. Tilslutt har vi fått tilbakemeldinger fra to kollegaer som hver for seg har lest igjennom masteroppgaven og kommentert faglig innhold, språk og referanser.

### 7.2.1 Klinisk relevans

Som mennesker møter vi verden med en forforståelse, med kunnskap og oppfatninger om virkeligheten som vi bevisst og ubevisst bruker til å tolke hva som skjer rundt oss. Denne forforståelsen er helt nødvendig for å forstå virkeligheten. Dette betyr at forskerens forforståelse kan påvirke hva vedkommende observerer og hvordan observasjonene tolkes og vektlegges (Johannessen et al., 2016). Vi gikk inn i arbeidet med vår masteroppgave med en forforståelse om at opioidfri anestesi hadde overvekt av positive egenskaper. I arbeidet med prosjektbeskrivelsen som utgjorde forarbeidet til denne masteroppgaven gjorde vi et omfattende litteratursøk som ga oss oversikt over eksisterende forskning. Med bakgrunn i prosjektbeskrivelsens omfang rakk vi ikke å lese litteraturen i dybden. Dette førte til at vi fikk inntrykk av at opioidfri anestesi var en anestesiteknikk med lav forekomst av uønskede bivirkninger samtidig som pasientene var godt smertelindret postoperativt. Underveis i litteraturgjennomgangen ser vi at OFA kan være en kontroversiell anestesiteknikk som er forbundet med uønskede bivirkninger. Gjennom arbeidet med vår masteroppgave har vi blitt bevisste på hvordan vår forforståelse av tematikken kan påvirke hvordan vi tolker og bearbeider resultatene fra tidligere forskning. Dette preget også analyse prosessen hvor vi måtte være selektive for å kunne hente ut resultater som var relevante for å besvare vår problemstilling.

Underveis i forskningsprosessen har vi blitt oppmerksomme på hvor mye vår forforståelse på temaet kan påvirke hvordan vi tolker og vektlegger resultatene i masteroppgaven. Tidlig i prosessen la vi frem et utkast av arbeidet vårt med problemstilling og foreløpig litteratur. Internasjonal litteratur omtaler opioidavhengighet og opioidkrisen i USA i svært stor grad. Som sykepleiere har vi erfaring med at særlig rusmisbrukere kan være utfordrende å smertelindre og at det er ulik praksis for nedtrappingsplan til pasienter som har fått vanedannende medikamenter over lengre tid. Som følge av klinisk erfaring, som til en viss grad ble understøttet av faglitteratur, antydte vi at hensikten med opioidfri anestesi var å forebygge avhengighet av opioider og opioiders negative bivirkninger. Masterseminaret og veileder stilte spørsmål ved om forekomsten av opioidavhengighet etter gjennomgått kirurgi

virkelig utgjør et problem i det Norske samfunnet. Tilbakemeldingene påvirket oss til å lese inkludert litteratur med et bredere fokus. Til refleksjon oppga ingen av de inkluderte primærstudiene opioidkrisen som bakgrunn for valg av tema, og overforbruk av opioider preoperativt var et eksklusjonskriterie i flere av studiene. Tvert imot var hensikten med samtlige studier å undersøke om opioidfri anestesi ga redusert behov for opioider i den postoperative fasen, for å forebygge opioidrelaterte bivirkninger som blant annet respirasjonsdepresjon og POKO. I arbeidet med masteroppgaven har vi erfart at forskning på eget fagfelt har utfordret oss faglig, men også utfordret verdier som vi har opparbeidet oss gjennom studiet og praksis. Det har tidvis vært utfordrende for oss som forfattere å ha et nøytralt og objektivt syn på resultatene som kommer frem av litteraturgjennomgangen, fordi enkelte elementer i anestesiteknikkene som er brukt i studiene er forskjellige fra hvordan vi utøver anestesi i vår praksis.

## 8. OPPSUMERING

Hensikten med studien var å undersøke hvilke kunnskap som finnes om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast. Det systematiske litteratursøket skulle finne den best tilgjengelige forskningen for å besvare problemstillingen vår. Vi har bevisst valgt å kalle dette kapittelet oppsummering istedenfor konklusjon fordi omfanget til vår systematiske oversikt er for liten til å trekke slutninger om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast. Vi ønsker likevel å oppsummere kunnskapen som kommer frem av vårt arbeid.

Gjennom arbeidet med denne systematiske oversikten ser vi at opioidfri anestesi er sammensatt av ulike medikamenter som har gode egenskaper for analgesi og postoperativ smertelindring, men har i likhet med opioider bivirkninger som kan påvirke pasientforløpet. De fleste bivirkningene er forbigående, men også i OFA forekommer alvorlige bivirkninger som krever tiltak.

Opioider representerer fortsatt hjørnesteinene i perioperativ behandlingsplan for behandling av smerter (Mauermann et al., 2017). Fra anesthesisykepleierens perspektiv er analgesi med opioider trygt og effektivt fordi vi har gode kunnskaper om medikamentenes virkningsmekanisme og har muligheten til å oppheve opioidenes virkning ved overdosering. Fentanyl og remifentanyl er lett styrbare medikamenter, som gir oss muligheten til å titrere medikamentene inntil ønsket effekt og tilføre bolus ved kraftige stimuli. Tvert imot har de fleste av medikamentene som benyttes i OFA relativt lang halveringstid som gjør de mindre styrbare. På tvers av studiene er det ikke mulig å trekke beslutninger om pasienter som får opioidfri anestesi har kortere liggetid i sykehus sammenlignet med pasienter som får opioidbasert anestesi.

Vår systematiske oversikt gir ingen tydelig konklusjon om at OFA reduserer forekomst av POKO, men understøtter eksisterende kunnskap om at reduksjon av opioider kan redusere forekomsten. Fordi forekomsten av POKO i liten grad er redegjort for i studiene som brukte åpen kirurgiteknikk, kan vi ikke i denne systematiske oversikten si noe om forekomsten av POKO er høyere hos pasientene som gjennomgikk laparoskopisk kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi.

### 8.1 Implikasjoner for praksis

Opioidfri anestesi som et ledd i multimodal analgesi kan føre til reduksjon av opioider i det postoperative forløpet. Kunnskapen kan gi oss som anesthesisykepleiere bedre forutsetninger

til å skreddersy generell anestesi til pasienter med høy toleranse for opioider, økt risiko for POKO og til overvektige pasienter med økt risiko for respirasjonsdepresjon.

Etter at vi har gjennomført studien ser vi at det finnes lite kunnskap om hvordan opioidfri anestesi påvirker postoperative smerter, kvalme og oppkast slik at det trengs mer publisert forskning for å besvare problemstillingen.



## LITTERATUR

- ALNSF. (2016). Norsk standard for anestesi. Retrieved from <https://www.alnsf.no/anestesisykepleierne/norsk-standard-for-anestesi>
- ALNSF. (2017). Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere. Retrieved from <https://www.alnsf.no/dokumenter-alnsf/styringsdokumenter/grunnlagsdokumentet/167-grunnlagsdokument-for-anestesisykepleiere-2017/file>
- Bakan, M., Umutoglu, T., Topuz, U., Uysal, H., Bayram, M., Kadioglu, H., & Salihoglu, Z. (2015). Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 65(3), 191-199. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.05.001>
- Beloil, H., Laviolle, B., Menard, C., Paugam-Burtz, C., Garot, M., Asehnoune, K., . . . Futier, E. (2018). POFA trial study protocol: A multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open*, 8 (6) (no pagination)(e020873).
- Bhardwaj, S., Garg, K., & Devgan, S. (2019). Comparison of opioid-based and opioid-free TIVA for laparoscopic urological procedures in obese patients. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 35(4), 481-486.
- Den norske legeforeningen. (2012, 2. februar 2012). Helsinkideklarasjonen. Retrieved from <https://beta.legeforeningen.no/fag/forskning/helsinkideklarasjonen/>
- Dihle, A (2011) Smerte og smertelindring i Hovind, I.L (red.) *Anestesisykepleie* (s.95-116) (2 utg. ed) Oslo, Akribe
- Egan, T. D. (2019). Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*, 122(6), e127-e135. doi:10.1016/j.bja.2019.02.018
- Feld, J. M., Hoffman, W. E., Stechert, M. M., Hoffman, I. W., & Ananda, R. C. (2006). Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth*, 18(1), 24-28. doi:10.1016/j.jclinane.2005.05.009
- Forget, P. (2019). Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 38(2), 169-172. doi:<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.05.002>

- Frauenknecht, J., Kirkham, K. R., Jacot-Guillarmod, A., & Albrecht, E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 74(5), 651-662.
- Frauenknecht, J., Kirkham, K. R., Jacot-Guillarmod, A., Albrecht, E., & Jacot-Guillarmod, A. (2019). Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 74(5), 651-662. doi:10.1111/anae.14582
- Førde, R. (2014, 10. oktober 2014). Helsinkideklarasjonen. Retrieved from <https://www.etikkom.no/fbib/praktisk/lover-og-retningslinjer/helsinkideklarasjonen/>
- Grape, S., Kirkham, K. R., Frauenknecht, J., & Albrecht, E. (2019). Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 74(6), 793-800. doi:10.1111/anae.14657
- Helsebiblioteket. (2016). Systematisk oversikt. 3 juni 2016. Retrieved from <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
- Helsebiblioteket. (2019). Termbasen MeSH på norsk og engelsk. Retrieved from <http://mesh.uia.no/>
- Hole, J., Hirsch, M., Ball, E., & Meads, C. (2015). Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 386(10004), 1659-1671. doi:10.1016/s0140-6736(15)60169-6
- Hontoir, S., Saxena, S., Gatto, P., Khalife, M., Ben Aziz, A. M., Paesmans, M., & Sosnowski, M. (2016). Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*, 67(4), 183-190.
- Jamtvedt, G. (2013). Systematiske oversikter om effekt av tiltak. *Norsk epidemiologi*, 23(2), 119-124. doi:10.5324/nje.v23i2.1632
- Johannessen, A. r., Christoffersen, L., & Tufte, P. A. (2016). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (5. utg. ed.). Oslo: Abstrakt.
- Koepke, E. J., Manning, E. L., Miller, T. E., Ganesh, A., Williams, D. G. A., & Manning, M. W. (2018). The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist. *Perioper Med (Lond)*, 7, 16. doi:10.1186/s13741-018-0097-4
- Kunnskapscenteret. (2015). Slik oppsummerer vi forskning. Retrieved from [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/skjema/brukererfaring/2015\\_handbok\\_slik\\_oppsummerer\\_vi\\_forskning.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/skjema/brukererfaring/2015_handbok_slik_oppsummerer_vi_forskning.pdf)

- Legemiddel håndboken. (2016). T21.1.1.2 Medikamentell behandling - WHO smertetrapp.  
Retrieved from [https://www.legemiddelhandboka.no/T21.1.1.2/Palliativ\\_behandling](https://www.legemiddelhandboka.no/T21.1.1.2/Palliativ_behandling)
- Lovdata. (2000). Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven).  
Retrieved from <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2018-06-15-38>
- Mansour, M. A., Mahmoud, A. A., & Geddawy, M. (2013). Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth*, 7(4), 387-391. doi:10.4103/1658-354x.121045
- Mauermann, E., Ruppen, W., & Bandschapp, O. (2017). Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31(4), 533-545. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.003
- Mulier, J., & Dekock, M. (2017). Opioid free general anesthesia, a new paradigm? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31(4), 441-443.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.11.005>
- National Intitute on Drug Abuse. (2019). Opioid overdose Crisis. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids/opioid-overdose-crisis>
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V., & Reinar, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert! : en arbeidsbok* (2. utg. ed.). Oslo: Akribe.
- Næss, T & Strand, T (2011) Farmakologi-forståelse og klinisk utøvelse i Hovind, I.L (red.) *Anestesisykepleie* (s. 152-194) (2 utg. ed) Oslo, Akribe
- OsloMet. (2018). *Masterhåndbok*. Institutt for sykepleie og helsefremmende arbeid. OsloMet storbyuniversitetet.
- Pripp, A. H. (2018). Validitet. *Tidsskrift for den Norske L?geforening*.  
doi:10.4045/tidsskr.18.0398
- Raeder, J. (2005). Postoperative nausea and vomiting. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 125(13), 1831.
- Ræder, J., & Flaatten, H. (2016). *Anestesiologi : en innføringsbok* (2. utg. / med et kapittel om intensivmedisin av Hans Flaatt[en. ed.). Oslo: Gyldendal.
- Sin, W. M., & Chow, K. M. (2015). Effect of Music Therapy on Postoperative Pain Management in Gynecological Patients: A Literature Review. *Pain Manag Nurs*, 16(6), 978-987. doi:10.1016/j.pmn.2015.06.008
- Stjernberg, M., Rustøen, T., & Ræder, J. (2018). Få pasienter opplever postoperativ kvalme etter dagkirurgi med multimodal kvalmestillende behandling. *Sykepleien forskning [elektronisk ressurs]*, 21-21.

- Sultana, A., Torres, D., & Schumann, R. (2017). Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31(4), 547-560. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.002
- Toleska, M., & Dimitrovski, A. (2019). Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 40(2), 81-87. doi:10.2478/prilozi-2019-0018
- Torp, H. A., Gustavsen, I., & Romundstad, L. (2017). En botanisk anestesi. *Tidsskriftet den norske legeforening*.
- Valeberg, B (2011) Postoperativ kvalme og oppkast i Hovind, I.L (red.) *Anestesisykepleie* (s. 121-131)(2 utg. ed) Oslo, Akribe
- Ziemann-Gimmel, P., Goldfarb, A. A., Koppman, J., & Marema, R. T. (2014). Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *BJA: The British Journal of Anaesthesia*, 112(5), 906-911. doi:10.1093/bja/aet551

## VEDLEGG

### Vedlegg 1: Søkestrategi

<b>Database:</b> Ebscohost, Cinahl			<b>Antall treff:</b>
<b>P</b> Anesthesia, general	#1		12813
<b>I</b> Opioid-free Ofa	#2 #3 #4	#2 OR #3	125 263 382
<b>C</b>			
<b>O</b> Postoperative pain Postoperative analgesia OR postoperative period Nausea and Vomiting OR postoperative nausea and vomiting	#5 #6 #7 #8	#5 OR #6 OR #7	17457 16665 75521 103 425
PICO kombinert	#9	#1 AND #4 AND #8	9
Antall treff:			9
Leste overskrifter:			9
Leste abstrakt:			4
Artikler lest i fulltekst:			3
Inkluderte artikler:			2

<b>Database:</b> OVID, Embase			<b>Antall treff:</b>
<b>P</b> General anesthesia.mp. or general anesthesia/	#1		95160
<b>I</b> Opioid-free Opioid free an*sthesia Analgesic. Non narcotic Ofa Nonopioid analgesic	#2 #3 #4 #5 #6  #7	      #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	427 1 10 1864 858  3116
<b>C</b>			
<b>O</b> Postoperative pain Postoperative analgesia Ponv.mp. or "postoperative nausea and vomiting"/	#8 #9 #10  #11	    #8 OR #9 OR #10	69360 17497 8381  81896
PICO kombinert	#12	#1 AND #7 AND #11	68
Antall treff:			68
Leste overskrifter:			68
Leste abstrakt:			13
Artikler lest i fulltekst:			7
Inkluderte artikler:			3

<b>Database:</b> OVID, Medline			<b>Antall treff:</b>
<b>P</b> General anesthesia.mp. or general anesthesia/	#1		65983
<b>I</b> Opioid-free Opioid free an*sthesia Analgesic. Non narcotic Ofa Nonopioid analgesic	#2 #3 #4 #5 #6 #7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	291 0 4 1364 434 2059
<b>C</b>			
<b>O</b> Postoperative pain Postoperative analgesia Ponv.mp. or "postoperative nausea and vomiting"/	#8 #9 #10 #11	#8 OR #9 OR #10	39725 0 4927 43215
PICO kombinert	#12	#1 AND #7 AND #11	23
Antall treff:			23
Leste overskrifter:			23
Leste abstrakt:			10
Artikler lest i fulltekst:			8
Inkluderte artikler:			2

## Vedlegg 2: Studiekarakteristika

<b>Forfatter:</b>	<b>Gruppe (n):</b>	<b>Kirurgi:</b>	<b>Intervensjonsgruppe:</b>	<b>Kontrollgruppe:</b>	<b>Innledning/vedlikehold av anestesi:</b>	<b>Postoperativ smertelindring og kvalmeprofylakse:</b>	<b>Utfall:</b>
<b>Bakan et al., 2015 Brasil</b>	Opioidfri (43) Opioidbasert (42)	Laparoskopisk cholecystektomi	Dexmedetomidine Lidocain	Remifentanil Fentanyl	Propofol	PCA med Fentanyl Etter PCA: Paracet, NSAID og tramadol ved behov.  Ondansetron	Indikerer at opioidfri TIVA sammenlignet med opioidbasert TIVA gir mindre behov for fentanyl 2 timer postoperativt. Intervensjonsgruppe hadde ikke forekomst av POKO og max NRS første 24t.
<b>Bhardwaj, S., Garg, K., &amp; Devgan, S. 2019 Frankrike</b>	Opioidfri (40) Opioidbasert (40)	Laparskopisk Urologi	Dexmedetomidine Lidokain Ketamin	Fentanyl Remifentanil	Propofol	Dexametason, paracetamol, NSAIDS og ondansetron Perioperativt. Tramadol ved VAS over 4	OFA gav redusert behov for opioider postoperativt. Ingen forskjell i forekomst av POKO. OFA gruppen ble tidligere skrevet ut fra postoperativ avdeling.
<b>Feld et al., 2006 Chicago</b>	Opioidfri (10) Opioidbasert (10)	Åpen bariatrisk kirurgi	Dexmedetomidine	Fentanyl	Tiopental til innledning, Desfluran vedlikehold	PCA med Morfin	Dexmedetomidine kombinert med desfluran gav lavere blodtrykk perioperativt. Postoperativt behov for morfin reduseres



<b>Hontoir et al., 2016 Belgia</b>	<b>Opioidfri (31) Opioidbasert (33)</b>	<b>Brystkirurgi</b>	<b>Klonidin</b>	<b>Remifentanil</b>	<b>Propofol Ketamin Lidokain Sevofluran</b>	<b>Piratrimide og ondansetron før kirurgislutt. Paracetamol, NSAIDS og PCA med piritramide for postoperativ smerte</b>	<b>OFA gruppen rapporterte bedre QoR postoperativt. OFA gruppen redusert behov for opioider postoperativt.</b>
<b>Mansour, M. A., Mahmoud, A. A., &amp; Geddawy, M. 2013 Saudi-Arabia</b>	Opioidfri (13) Opioidbasert (15)	Laparoskopisk Baritatrisk kirurgi	Ketamin	Fentanyl	Propofol Sevofluran	Paracetamol Diclofenak PCA m/Tramadol PCA m/fentanyl	Lavere smerteskår i OFA gruppe sammenlignet med opioid gruppe. Forekomst av hallusinasjoner i OFA gruppen.
<b>Toleska &amp; Dimitrovski, 2019 Makedonia</b>	Opioidfri (30) Opoidbasert (30)	Laparoskopisk cholestektomi	Ketamin Lidokain Magnesiumsulfat Metamizole (Paracetamol og dexametason i premedikasjon)	Fentanyl	Propofol Sevofluran	NSAIDS Torodon Ondansetron	Opioidgruppen høyere maks VAS sammenlignet med OFA gruppen. Fravær av opioidrelterte bivirkninger i OFA gruppen.
<b>Ziemann-Gimmel et al., 2014 Engaland</b>	Opioidfri (60) Opioidbasert (59)	Laparoskopisk Bariatrisk kirurgi	Dexmedetomidine Ketamin	Fentanyl Morfin	Propofol Sevofluran Desfluran	Paracetamol, NSAIDS og oxycodon ved behov. (Dexametason, ondansetron og scopolamin plaster)	Opioidfri TIVA kan redusere forekomst av POKO sammenlignet med inhalasjonsanestesi med trippel kvalmeprofylakse.

