

# **Masteroppgave**

**Masterprogram i anestesisykepleie**

**November 2023**

## **Intravenøs- eller inhalasjonsanestesi: Kan valg av anestesimiddel redusere risiko for perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse?**

En kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang  
med narrativ syntese av randomiserte kontrollerte studier.

Kandidatnavn: Sigrid Grøver Aukrust og Helle Huuse  
Emnekode: MANES5900

Antall ord: 15547

**Fakultet for helsevitenskap**  
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY  
STORBYUNIVERSITETET

## **Forord**

Som anestesisykepleiere møter og behandler vi pasienter i en kort, og ofte intens fase av deres innleggelse. Ideen til denne masteroppgaven ble utarbeidet gjennom et felles ønske om å se pasientens innleggelse fra et helhetsperspektiv, og om vi kan gjøre tilpasninger under anestesi som kan forbedre pasientens postoperative forløp. Prosessen har hatt en bratt og spennende læringskurve, og vi er stolte av produktet vi nå står igjen med.

Vi ønsker å takke professor Arvid Steinar Haugen for god veiledning og nyttige innspill gjennom hele prosessen. Takk også til spesialbibliotekar Linn Kristine Kristensen for hjelp i utarbeidelsen av søkestrategi og databasesøk. Videre takkes Ivana Eklund og Runa Horn Knutsen for uvurderlig tilrettelegging av arbeids- og studietid. Takk til professor Vibeke Grøver for gjennomlesing og nyttige innspill i sluttspurten. Og sist, men ikke minst, Iselin, Gunnar og barna våre Balder, Live, Nils og Evy og resten av familien som har vist raushet, forståelse og støtte.

**Oslo, 12. november 2023**

Sigrud Grøver Aukrust og Helle Huuse

## **Sammendrag**

**Bakgrunn:** Eldre pasienter i behov av kirurgisk behandling er forventet å øke i årene som kommer. Postoperativt delirium og forsinket nevrokognitiv funksjon er noen av de vanligste postoperative komplikasjonene blant eldre pasienter, og utgjør en betydelig helserisiko for pasienten og en økonomisk belastning for helsevesenet.

**Hensikt:** Å sammenligne propofol, et intravenøsanestetikum, og sevofluran, et inhalasjonsanestetikum, for å undersøke hvorvidt valg av anestesimedikament kan redusere forekomsten av postoperativt delirium og forsinket nevrokognitiv funksjon, hos eldre pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi.

**Metode:** Kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang med narrativ syntese. Vi søkte etter randomiserte kontrollerte studier i MEDLINE, EMBASE, CINAHL og Cochrane. Siste søk var 08.03.2023. Studiene ble vurdert etter forhåndsdefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Studieutvelgelsen ble utført blindet av begge forfatterne i Rayyan. Risiko for systematisk skjehevet og metodisk kvalitet ble vurdert ved bruk av risk-of-bias 2 og CONSORT sjekklisten.

**Resultat:** Av totalt 841 identifiserte artikler ble 5 randomiserte kontrollerte studier inkludert. To studier viste en statistisk signifikant reduksjon av forsinket nevrokognitiv funksjon etter propofol sammenlignet med sevofluran. To andre studier fant ingen signifikant forskjell av forsinket nevrokognitiv funksjon. En studie viste statistisk signifikant reduksjon i postoperativt delirium etter propofol, sammenlignet med sevofluran.

**Konklusjon:** Funnene antyder at propofol kan gi redusert forekomst av forsinket nevrokognitiv funksjon og postoperativt delirium hos eldre ved abdominalkirurgi sammenlignet med sevofluran. Vi kan likevel ikke konkludere med hvilket av anestesimedikamentene, propofol eller sevofluran, som er best egnet for å redusere forekomsten av forsinket nevrokognitiv funksjon og postoperativt delirium da det er lav metodologisk kvalitet i flere av studiene.

**Nøkkelord:** Eldre, postoperativt delirium, forsinket nevrokognitiv funksjon, perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse, sevofluran, propofol, kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang.

## **Abstract**

**Background:** Older patients in need of surgical treatment are expected to increase in the coming years. Postoperative delirium and delayed neurocognitive recovery are among the most common postoperative complications in elderly patients, posing significant health risks and economic burdens on healthcare systems.

**Objective:** To compare propofol, an intravenous anesthetic, and sevoflurane, an inhalation anesthetic, to investigate whether the choice of anesthetic can reduce the incidence of postoperative delirium and delayed neurocognitive recovery in elderly patients undergoing abdominal surgery.

**Method:** A summary with a systematic literature review using narrative synthesis. We searched for randomized controlled trials in MEDLINE, EMBASE, CINAHL and Cochrane. Last search was conducted 08.03.2023. Studies were evaluated based on predefined inclusion- and exclusion criteria. Study selection was performed blindly by both authors using Rayyan. Risk of systematic bias and methodological quality were assessed using Risk-of-bias 2 and CONSORT statement.

**Results:** Five randomized controlled studies were included, out of 841 identified articles. Two studies showed a significant reduction in delayed neurocognitive recovery after propofol compared to sevoflurane. Two other studies found no significant difference in delayed neurocognitive recovery. One study demonstrated a significant reduction in postoperative delirium after propofol compared to sevoflurane.

**Conclusion:** Findings suggest that propofol may reduce the incidence of delayed neurocognitive recovery and postoperative delirium in elderly patients undergoing abdominal surgery compared to sevoflurane. However, we cannot conclude which anesthetic, propofol or sevoflurane, is best suited to reduce the incidence of delayed neurocognitive recovery and postoperative delirium due to low methodological quality in several of the studies.

**Keywords:** Elderly, postoperative delirium, delayed neurocognitive recovery, perioperative neurocognitive disorder, sevoflurane, propofol, summary with systematic literature review.

# Innholdsfortegnelse

<b>1 Introduksjon</b> .....	<b>7</b>
1.1 Presentasjon av tema.....	7
1.2 Bakgrunn.....	8
1.3 Hensikt.....	9
1.4 Avgrensning.....	9
1.5 Begrepsavklaring .....	10
<b>2 Teoretisk grunnlag</b> .....	<b>12</b>
2.1 Anestesisykepleierens rolle.....	12
2.2 Pasientskade og pasientsikkerhet.....	12
2.3 Spesielle forhold ved anestesi til eldre .....	13
2.4 Perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse .....	14
2.4.1 Risikofaktorer .....	15
2.4.2 Forsinket nevrokognitiv funksjon .....	15
2.4.3 Postoperativt delirium.....	17
2.5 Medikamenter .....	18
2.5.1 Propofol.....	18
2.5.2 Sevofluran .....	19
2.5.3 Generelle forholdsregler .....	19
2.6 Abdominalkirurgi .....	20
<b>3 Metode</b> .....	<b>21</b>
3.1 Kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang.....	21
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	21
3.2.1 Inklusjonskriterier .....	21
3.2.2 Eksklusjonskriterier .....	22
3.3 Søkestrategi.....	23
3.3.1 Kunnskapspyramiden.....	23
3.3.2 PICO .....	24
3.3.3 Databasesøk .....	25
3.4 Seleksjonsprosessen.....	26
3.5 Kvalitetsvurdering .....	27
3.5.1 Skjevhetvurdering .....	28
3.5.2 CONSORT .....	29
3.6 Heterogenitet.....	30
3.7 Presentasjon av funn .....	30
3.7.1 Narrativ syntese .....	30
3.8 Forskningsetiske overveielser.....	31
<b>4 Funn</b> .....	<b>33</b>
4.1 Funn .....	33
4.2 Karakteristika.....	33

4.3 Forekomst av forsinket nevrokognitiv funksjon.....	33
4.4 Forekomst av postoperativt delirium.....	35
4.5 Pre-, per- og postoperativ medikamentell behandling.....	35
4.6 Skjevhetstvurdering med ROB 2.....	36
<b>5 Drøfting.....</b>	<b>41</b>
5.1 Hovedfunn.....	41
5.1.1 Forsinket nevrokognitiv funksjon.....	41
5.1.2 Postoperativt delirium.....	42
5.1.3 Systemisk inflammasjon.....	43
5.2 Faktorer som kan påvirke resultatet.....	44
5.2.1 Ulike medikamentelle protokoller.....	44
5.2.2 Verktøy for å måle utfall.....	45
5.3 Drøfting av metode.....	47
5.3.1 Validitet og reliabilitet.....	47
5.3.2 Narrativ syntese.....	52
5.3.3 Ekstern validitet.....	53
5.4 Implikasjoner for fremtidig forskning og klinisk praksis.....	54
<b>6 Konklusjon.....</b>	<b>57</b>
<b>7 Referanser.....</b>	<b>58</b>
<b>8 Vedlegg.....</b>	<b>72</b>
<b>Vedlegg 1:</b> Søkestrategi EMBASE, MEDLINE, CINAHL, Cochrane.....	72
<b>Vedlegg 2:</b> Pre-, per- og postoperative medikamentelle intervensjoner.....	76
<b>Vedlegg 3:</b> Tabell over demografi og kliniske karakteristikk.....	77
<b>Vedlegg 4:</b> PRISMA 2020 sjekklister.....	78
<b>Vedlegg 5:</b> Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting items.....	81
<b>Vedlegg 6:</b> CONSORT sjekklister.....	83

# 1 Introduksjon

## 1.1 Presentasjon av tema

På verdensbasis vil antall mennesker over 60 år øke fra 900 millioner til 2 milliarder fra 2015 til 2050 (World Health Organization [WHO], 2018). Prognosene for befolkningsvekst i Norge viser at også her vil vi oppleve en markant økning, særlig blant eldre over 80 og 90 år (Gleditsh, 2020). Den mye omtalte eldrebølgen legger føringer og press på helsepolitiske avgjørelser i årene som kommer, men også medisinsk forskning og klinisk utøvelse må gjenspeile befolkningens sammensetning, behov og utfordringer. Regjeringens nasjonale helse- og sykehusplan fra 2020-2023 viser til store demografiske befolkningsendringer i årene som kommer, og legger vekt på at løsningen eksisterer innenfor de ressursrammene vi allerede har til rådighet (Helse- og omsorgsdepartementet, 2020-2023). Behandlingen av eldre pasienter i sykehus må derfor rette seg inn mot å identifisere og iverksette tiltak for å redusere unødig sykdom, lidelse og liggetid.

Med en økende befolkning over 60 år, står helsevesenet overfor en utfordrende oppgave med å håndtere en voksende eldre pasientgruppe som vil være i behov av kirurgisk intervensjon. En av de vanligste postoperative utfordringene denne pasientgruppen møter er forekomsten av postoperativt delirium (POD) og forsinket nevrokognitiv funksjon (FNF) (Peden et al., 2021). Tilstandene faller under den overordnede betegnelsen perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (PNF) og karakteriseres av affektive- emosjonelle og kognitive endringer i den postoperative perioden (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Det er store variasjoner i rapporterte tilfeller, men enkelte studier viser forekomst så høyt som 48% (Zywiell et al., 2015). Foruten den åpenbare ulempen med stor grad av ubehag for pasienten og pårørende, utgjør både POD og FNF en alvorlig helserisiko for pasienten og økonomisk belastning for helseforetakene. Tilstandene er assosiert med økt morbiditet og mortalitet, forlenget sykehusopphold, redusert livskvalitet og økt behov for helsehjelp etter utskrivelse fra spesialisthelsetjenesten (Kong et al., 2022; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022; Neufeld et al., 2013).

En mulig nøkkelmekanisme som bidrar til utviklingen av perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse er ifølge oppslagsverket UpToDate den systemiske inflammatoriske responsen som utløses av kirurgiske inngrep (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Hvorvidt valg av intravenøs- eller inhalasjonsanestesi kan ha en direkte årsakssammenheng med den

inflammatoriske responsen, og dermed pasientens kognitive funksjon, er per i dag usikkert (Y. Li et al., 2021). En metaanalyse fra 2020 fant en mulig sammenheng mellom inhalasjonsanestesi og økt grad av inflammatorisk respons (Alhayyan et al., 2020). Likevel finnes det flere studier som tyder på at inhalasjonsanestesi kan ha en gunstig effekt på kognitiv funksjon (Schoen et al., 2011; Xu et al., 2013). Propofol og sevofluran er blant de mest brukte medikamentene til innledning og vedlikehold av generell anestesi (Nysora, u.å.-a, u.å.-b). Hvorvidt disse spesifikke medikamentene kan påvirke pasienters postoperative kognitive utfall utgjør derfor et viktig og utfordrende aspekt som bør undersøkes grundigere.

Abdominalkirurgi utgjør en betydelig andel av inngrepene utført blant eldre pasienter, og det er avgjørende å forstå de spesifikke utfordringene som er knyttet til denne pasientgruppen i denne konteksten (Becher et al., 2023). Ifølge oppslagsverket UpToDate kan eldre pasienter som gjennomgår kirurgi være mer sårbare for perioperative nevrokognitive forstyrrelser på grunn av den kombinerte påvirkningen av aldersrelaterte endringer, og den inflammatoriske responsen som operasjonen medfører (Barnett, 2022). De peker på flere faktorer som kan utgjøre en mulig kausal sammenheng, inkludert den underliggende helsestatusen til pasientene, lengden på inngrepet og typen anestesi.

For å møte utfordringene som den voksende eldrebefolkningen bringer med seg, er det avgjørende å undersøke og identifisere effektive tiltak for å redusere forekomsten av perioperative nevrokognitive forstyrrelser blant eldre pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi. Ved å anerkjenne betydningen av disse utfordringene og utvikle strategier som tar sikte på å bevare kognitiv funksjon og minimere postoperative komplikasjoner, kan helsevesenet bedre tilpasse seg de kommende endringene i befolkningsstrukturen. På den måten vil vi forbedre omsorgen for eldre pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep og redusere den økonomiske belastningen dette utgjør for helseforetakene.

## 1.2 Bakgrunn

En mulig sammenheng mellom anestesimidler og perioperative nevrokognitive forstyrrelser ble for første gang publisert i British Medical Journal i 1887 (Savage, 1887). Særlig i løpet av det siste tiåret har temaet fått økt oppmerksomhet både innen forskning og klinikk. Flere metaanalyser og systematiske oversikter har sammenlignet effekten av intravenøs- og



inhalasjonsanestesi, og undersøkt deres sammenheng med forekomsten av perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (Y. Ding et al., 2022; Miller et al., 2018; Pang et al., 2021; Sun et al., 2019). Noen av disse antydte at propofol muligens kan ha en mer gunstig effekt på kognitiv funksjon enn sevofluran, men presiserte samtidig at evidensen var lav (Miller et al., 2018; Pang et al., 2021). Sun et al. (2019) konkluderte med at bruk av propofol var assosiert med signifikant dårligere postoperativ kognitiv funksjon, mens Y. Ding et al. (2022) ikke fant grunnlag for å konkludere med noen av medikamentene. Det er imidlertid ikke gjennomført systematiske oversikter som spesifikt ser på abdominalkirurgi, til tross for at noen primærstudier rapporterer en forekomst av POD på mellom 8% til 55% og FNF på 39% dag 7 postoperativt etter abdominalkirurgi (Chen et al., 2017; Quan et al., 2019; Scholz et al., 2016).

### 1.3 Hensikt

Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen er å sammenligne propofol, et intravenøsanestetikum, og sevofluran, et inhalasjonsanestetikum, for å undersøke hvorvidt valg av anestesimedikament kan redusere forekomsten av postoperativt delirium og forsinket nevrokognitiv funksjon, hos eldre pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi. Identifisering av variabler som påvirker pasientenes postoperative utfall er essensielt for anestesisykepleiere. Ved systematisk gjennomgang, analyse og oppsummering av eksisterende kunnskap på dette feltet, er vårt mål å presentere en oppdatert oversikt, og identifisere potensielle veier for fremtidig forskning og anbefalinger for klinisk praksis.

Masteroppgavens problemstilling lyder som følger:

*Hvilket av anestesimedikamentene propofol eller sevofluran er best egnet for å redusere forekomsten av forsinket nevrokognitiv funksjon og postoperativt delirium hos eldre ved abdominalkirurgi?*

### 1.4 Avgrensning

Denne kunnskapsoppsummeringen avgrenses til abdominalkirurgi som favner noe bredere enn gastrokirurgi, eksempelvis gynekologiske tilstander som opereres via bukhulen. Videre avgrenses det til vedlikehold av generell anestesi, uavhengig av medikamentvalg ved induksjon. Bakgrunn for dette er at innledning av anestesi til voksne i hovedsak gjøres med

intravenøse medikamenter uavhengig av planlagte vedlikeholdsmedikamenter peroperativt (Hays, 2022). Begrepet *eldre* anvendes i problemstillingen, og aldersavgrensning i denne kunnskapsoppsummeringen til å omhandle pasienter over 60 år. Definisjonen av eldre er ulik basert på hvilken kilde man anvender, men 60, 65 og 67 år er ofte brukt for å aldersbestemme eldre i litteratur (Orimo et al., 2006; Statistisk sentralbyrå [SSB], 1999; WHO, u.å.). I forarbeidet med søk til prosjektbeskrivelsen har vi erfart at forskning på eldre ofte innebærer inklusjon av et utvalg fra 60 år. Ytterligere avgrensninger vil presiseres i gjennomgang av inklusjons- og eksklusjonskriterier.

### 1.5 Begrepsavklaring

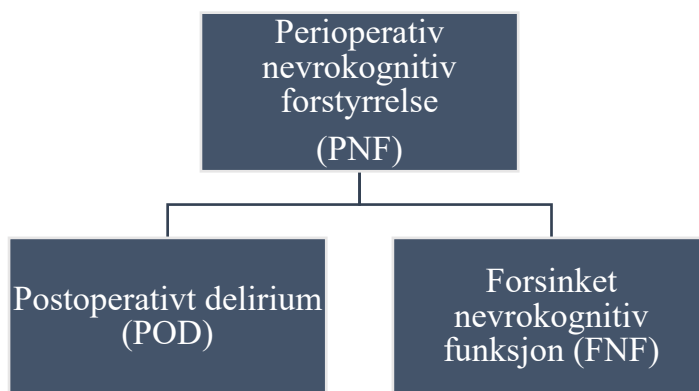
*Perioperative neurocognitive disorder, delayed neurocognitive recovery* og *postoperative cognitive dysfunction (POCD)* er terminologi som primært har oppstått i forskermiljøer de senere år, og beskriver kognitive endringer i det postoperative forløpet. Særlig er POCD et begrep som i utstrakt grad har blitt anvendt innen kognitiv forskning de siste 10-20 årene, uten at det har vært en klar konsensus om kriteriene som ligger til grunn for definisjonen (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Etersom begrepene er i utvikling og stadig defineres og avgrenses på nytt, kan noe av terminologien i tidligere forskning brukes på en måte som ikke sammenfaller med hvordan det defineres i dag. I denne kunnskapsoppsummeringen vil vi erstatte begrepene med nye definisjoner som omtales nedenfor. Det er definisjonen av tilstanden i den enkelte, inkluderte studie og ikke begrepsbruken i seg selv som er avgjørende for hvilke definisjoner vi benytter oss av i vår tekst.

Evered et al. (2018) har oppsummert og definert de ovennevnte begrepene, og kommet med anbefalinger for begrepsbruk i forskning og klinikk. I nyere forskning henvises det ofte til denne artikkelen og definisjonene som presenteres der. UpToDate har også anerkjent og tatt i bruk denne terminologien (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). I denne kunnskapsoppsummeringen vil vi benytte oss av definisjonene som foreslås av Evered et al. (2018) for å minimere begrepsforvirring, men også for å bidra til lik bruk av begreper innen forskning på samme tema. Om kognitiv svekkelse eller endring som oppstår i det pre-, eller postoperative forløpet anbefaler de å bruke termen *perioperative neurocognitive disorder* som et overordnet begrep. Vi har oversatt dette begrepet til perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse

(PNF). Videre anbefales termen *delayed neurocognitive recovery* om kognitiv svekkelse som oppstår opptil 30 dager postoperativt. I mangel på gode, norske synonymer har vi fritt oversatt dette begrepet til forsinket nevrokognitiv funksjon (FNF). FNF vil utdypes ytterligere i kapittel 2.

I motsetning til FNF, er POD et etablert begrep, og en tilstand som er oppført under F05.8 i klassifikasjonssystemet *International classification of diseases and related health problems, 10th edition* (ICD-10) (WHO, 2019). POD utdypes videre i kapittel 2.

Oppsummert betyr dette at FNF og POD, som representerer utfallsmålene i denne kunnskapsoppsummeringen, omtales hver for seg. Likevel har tilstandene en del fellestrekk og vil i noen tilfeller omtales samlet, de betegnes da som perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (PNF). Figur 1 viser en egenprodusert fremstilling av disse begrepene og er laget i samsvar med hvordan Evered et al. (2018) definerer begrepene.



**Figur 1:** Hierarkisk fremstilling av nøkkelbegreper.

## 2 Teoretisk grunnlag

### 2.1 Anestesisykepleierens rolle

Norske anestesisykepleiere har stor grad av autonomi innenfor rammer som foruten lovverket er forhåndsdefinert gjennom foretakenes prosedyrer, Norsk standard for anestesi, Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere, samt anesteselegens forordning og klarering av pasienter (Anestesisykepleierne NSF [ALNSF], 2022; Helsepersonelloven, 1999; Norsk anesthesiologisk forening [NAF] & ALNSF, 2016). En sentral oppgave for anestesisykepleiere er å bidra til en helhetlig vurdering i valg av anestesimedikamenter i samarbeid med, og underlagt, anesteselegens endelige vurdering. Evaluering av helserisikoen som pasienter utsettes for under anestesi er avgjørende, og deltakelse i forskning og fagutvikling er en integrert del av anestesisykepleierens funksjon (ALNSF, 2022). Ettersom norske anestesisykepleiere er trent til å gi selvstendig anestesi til pasienter i *American Society of Anesthesiologists* (ASA) -gruppe 1-2, og erfaringsmessig tar perioperative medikamentelle vurderinger også ved langt sykere pasienter, innehar denne faggruppen en unik klinisk erfaringskompetanse som bør komme til syne innen forskning. Med ASA-klassifisering menes en tallmessig gradering av komorbiditeter som utgjør en risiko ved anestesi (American Society of Anesthesiologists [ASA], 2020). Ved å bidra til å belyse faktorer, kliniske spørsmål og hypoteser som er erfaringsservert, er anestesisykepleiere viktige nøkkelpersoner når det kommer til å forbedre pasientsikkerhet og kvalitet på omsorg som gis under kirurgi og anestesi.

### 2.2 Pasientskade og pasientsikkerhet

Pasientskade defineres vidt i pasientskadeloven §1, og omfatter skade som påføres pasienter mens det ytes helsehjelp (Pasientskadeloven, 2001). Skadebegrepet skal tolkes vidt og det fremgår av forarbeidene at både fysisk og ikke-fysisk skade kan utløse erstatningsansvar (Prop. 31, 1998-1999). Eldre, kirurgiske pasienter er en særskilt risikogruppe når det gjelder perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (ASA, 2023; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Dersom man kan fastslå en kausal sammenheng mellom enkelte medikamenter brukt ved anestesi og negative kognitive utfall, forpliktes man både gjennom Helsepersonellovens §4 om faglig forsvarlighet, samt Norsk standard for anestesi, å yte den helsehjelpen som best gagnar pasienten (Helsepersonelloven, 1999; NAF & ALNSF, 2016). Hvilke medikamenter

man bruker ved generell anestesi er et samspill mellom en rekke ulike faktorer. Foreligger det dokumentert kunnskap om negative konsekvenser ved medikamentvalg, må denne kunnskapen nødvendigvis inkluderes i en helhetsvurdering ved valg av anestesimedikament.

Pasientsikkerhet er nært knyttet til pasientskade, og kan defineres som «vern mot unødig skade som følge av helsetjenestens ytelser eller mangel på ytelser» (Saunes & Krogstad, 2011, s. 3). Tematikken i denne kunnskapsoppsummeringen er nært knyttet opp til definisjonen presentert av Saunes og Krogstad (2011). Arbeidet med pasientsikkerhet i Norge tar utgangspunkt i Nasjonal plan for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet (2019-2023) (Helsedirektoratet, 2019-2023). «I trygge hender 24-7» representerer en fortsettelse og utvidelse av tidligere nasjonale initiativer fra pasientsikkerhetskampanjen og det påfølgende pasientsikkerhetsprogrammet (Helsedirektoratet, u.å.; Skjellanger et al., 2014). Målet er å sørge for at helse- og omsorgstjenesten er trygg og pålitelig, der alle pasienter og brukere kan stole på å få skadefri behandling, uansett tidspunkt og sted. Det vektlegges i pasientsikkerhetsprogrammet at institusjonene må utdanne kandidater som «kan reflektere over egen yrkespraksis og bidra til systematisk kvalitetsutvikling innenfor eget fagområde.» (Helsedirektoratet, 2021, avsn. 1). Norsk Sykepleierforbund vektlegger at kompetanseutvikling blant sykepleiere i form av mastergradsløp bidrar til forebygging av komplikasjoner, færre liggedøgn og reduserte kostnader (Norsk Sykepleierforbund, u.å.).

### 2.3 Spesielle forhold ved anestesi til eldre

Blant eldre pasienter oppstår det flere aldersfysiologiske forandringer som har betydning for den anesthesiologiske håndteringen perioperativt, og på responsen av anestesimidler (Barnett, 2022; Leonardsen, 2021, s. 298). Dette innebærer en redusert reservekapasitet i alle sentrale organer. Det er likevel store individuelle variasjoner med hensyn til når de fysiologiske forandringene oppstår, og i hvilket omfang (Barnett, 2022). Som et resultat av nevrologiske endringer i det sentrale og perifere nervesystemet hos eldre, med både redusert blodstrøm til hjernen og reduksjon i hjernestørrelsen, oppstår det farmakodynamiske endringer som påvirker responsen på anestesimidler. Sensitivitet for alle intravenøse medikamenter som virker i sentralnervesystemet øker derfor med alder (Barnett, 2022; Leonardsen, 2021, s. 299). Det er ikke kun økt følsomhet som forklarer økt potens av anestesimidler hos eldre, det er

også endringer på reseptornivå (Leonardsen, 2021, s. 301). Individuell og alderstilpasset medikamentdosering er derfor av stor betydning (Barnett, 2022).

På grunn av aldersbetingede endringer i det kardiovaskulære systemet blir karveggen hos eldre mindre elastisk i tillegg til at det oppstår autonome endringer. Den reduserte elastisiteten i det vaskulære systemet kan føre til økt hemodynamisk instabilitet peroperativt. De autonome endringene inkluderer blant annet en redusert respons av beta-reseptorer, noe som kan resultere i økt forekomst av intraoperativ hypotensjon (Barnett, 2022). Det er flere studier som indikerer at hypotensjon hos eldre peroperativt kan bidra til utviklingen av både POD og andre former for kognitiv svekkelse (Scholz et al., 2016; Wachtendorf et al., 2022). Det er også vist at blodtrykksvariasjoner under kirurgi kan føre til POD (Hirsch et al., 2015).

Skrøpeligheit kan øke risikoen for både POD og FNF (British Geriatrics Society & Centre for Perioperative Care, 2021; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Skrøpeligheit beskrives av Barnett (2022) som en gradvis tilbakegang av fysiologiske funksjoner, og kan resultere i redusert toleranse for kirurgi. Prevalensen av skrøpeligheit hos eldre, medianalder 70 år, som gjennomgår ikke-onkologisk kirurgi, er estimert til omtrent 30 % (Barnett, 2022). Det er utarbeidet en retningslinje for perioperativ omsorg for personer med skrøpeligheit (British Geriatrics Society & Centre for Perioperative Care, 2021). I denne retningslinjen anbefales det at alle pasienter over 65 år som skal gjennomgå kirurgi, bør vurderes for skrøpeligheit preoperativt med et validert verktøy, som *Clinical Frailty Scale* (CFS). I retningslinjene påpekes det også at andre tilstander som ofte forekommer i kombinasjon med skrøpeligheit, som kognitiv svekkelse, bør dokumenteres og vurderes preoperativt med et screeningsverktøy.

## 2.4 Perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse

Perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse er en overordnet betegnelse for kognitive endringer eller svekkelser som identifiseres i den pre- eller postoperative perioden (Evered et al., 2018). I det følgende presenteres definisjoner som beskrevet under punkt 1.5, på bakgrunn av artikkelen utgitt av Evered et al. (2018). Risikofaktorer for både FNF og POD er i stor grad overlappende og vil følgelig presenteres samlet.

#### 2.4.1 Risikofaktorer

Årsaker som høy alder og allerede eksisterende kognitiv svikt beskrives som de største, enkeltstående risikofaktorene for både FNF og POD av Mahanna-Gabrielli og Eckenhoff (2022) og Kong et al. (2022). I tillegg assosieres lavt utdanningsnivå med økt risiko, og det er også vist at høyere utdanningsnivå indikerer en kognitiv reserve som har en beskyttende effekt mot FNF og POD (Kong et al., 2022; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022; Moller et al., 1998; Monk et al., 2008; Rasmussen, 2006). Andre pasientrelaterte risikofaktorer inkluderer komorbiditet som blant annet diabetes, vaskulær sykdom og skrøpeligheit i tillegg til høyere ASA klassifisering (Kong et al., 2022; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Når det gjelder risikofaktorer relatert til kirurgi, er det beskrevet at enkelte typer kirurgi har høyere risiko, spesielt thorax-, ortopedi- og abdominalkirurgi har en betydelig høyere forekomst. I tillegg øker risikoen ved langvarig kirurgi, og når det oppstår komplikasjoner som langvarig intensivopphold og betydelig postoperative smerter (Kong et al., 2022; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022).

Den inflammatoriske responsen som oppstår i forbindelse med kirurgi kan føre til utvikling av FNF og POD (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Det kan være en allerede eksisterende neurodegenerasjon, som ikke nødvendigvis er kjent for pasienten eller andre, og som gjør hjernen ekstra sårbar for denne inflammatoriske responsen (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Ulike cytokiner spiller en viktig rolle i den systemiske inflammatoriske responsen ved kirurgi (Desborough, 2000; Subramaniyan & Terrando, 2019). Interleukin 6 (IL-6) er et slikt cytokin i kroppen som har proinflammatoriske egenskaper og som har en viktig rolle i immunforsvaret (Gerd, 2022). IL-6 frigjøres ved vevsskade, og øker i samsvar med omfanget av vevskaden (Desborough, 2000). Videre er IL-6 en biomarkør som er assosiert med perioperative nevrokognitive forstyrrelser, både i kliniske studier og dyremodeller (Barreto Chang & Maze, 2022).

#### 2.4.2 Forsinket nevrokognitiv funksjon

FNF omfatter kognitiv svekkelse opp til 30 dager etter kirurgi (Evered et al., 2018; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Det karakteriseres som svekkelse innenfor ett eller flere kognitive domener som hukommelse, eksekutive funksjoner, læring, sosial kognisjon, språk

og visuell oppmerksomhet. Det kan være vanskeligere å oppdage enn delirium, da det kan dreie seg om subtile kognitive endringer (Evered et al., 2018; Kong et al., 2022; Wang et al., 2023). Da det ofte innebærer subtile endringer, er også pasientens subjektive opplevelse av egen kognitive funksjon viktig ved vurdering av FNF (Evered et al., 2018). Ifølge Evered et al. (2011) er det rapportert at FNF oppstår hos mellom 17 til 43 % pasienter over 50 år ved henholdsvis hofte- og koronarkirurgi.

For å identifisere FNF anbefales det å bruke nevropsykologiske tester for å vurdere ulike kognitive domener, og det er vanlig med flere ulike tester, ofte omtalt som et nevropsykologisk testbatteri (Evered et al., 2018; Kong et al., 2022; J. Liu et al., 2021). Testene omfatter blant annet vurdering av kognitive domener som eksekutiv funksjon, hukommelse, orientering og sosial kognisjon (Kong et al., 2022). Det foreligger foreløpig ingen klare retningslinjer for hvilke spesifikke tester som må tas eller hvor mange tester som skal inkluderes i testbatteriet (Evered et al., 2018). Ved nevropsykologisk testing gjennomføres det en omfattende evaluering av kognitiv funksjon, som FNF, og disse testene tar også hensyn til variabler som alder og utdanningsnivå (Mendez, 2023).

*Mini Mental Status Examination* (MMSE) er et relativt enkelt screeningsverktøy for å vurdere kognitiv svekkelse, og består av oppgaver som vurderer pasientens hukommelse, språk, orientering, oppmerksomhet og visuspatiale ferdigheter. Pasienten blir skåret fra 0-30 poeng, hvor en poengsum under 24 indikerer en kognitiv svekkelse (Mendez, 2023). Opprinnelig ble MMSE tiltenkt å brukes på psykiatriske pasienter for å vurdere kognitiv svekkelse, men brukes nå primært for å identifisere demens (Mendez, 2023). MMSE betraktes som et sensitivt verktøy for testing av pasienter med moderat til alvorlig kognitiv svekkelse, men den er mindre egnet til å oppdage pasienter med mildere form for kognitiv svikt (Mitchell, 2017; Schaefer et al., 2023). MMSE er et egnet screeningverktøy til å vurdere kognitiv svekkelse preoperativt, slik at en kan identifisere pasienter som har økt risiko for POD og FNF (Berger et al., 2018). *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) er et annet screeningsverktøy for å vurdere kognitiv svikt. MoCA anses som et mer egnet verktøy til å vurdere mild kognitiv svikt sammenlignet med MMSE (J. Liu et al., 2021). Hverken MMSE eller MoCA er anbefalte verktøy for å identifisere FNF (Evered et al., 2018).



FNF kan føre til redusert livskvalitet for den enkelte, påvirke pasientens selvstendighet, og øke risikoen for mortalitet. (Kong et al., 2022; Zhang et al., 2018). Det er også assosiert med økt risiko for arbeidsuførhet (Evered et al., 2018; Zhang et al., 2018). Hos de fleste pasienter vil tilstanden gå over av seg selv i løpet av de første 30 dagene postoperativt, men hos noen kan det utvikle seg til en mer vedvarende kognitiv svekkelse, og vare i måneder eller år (Evered et al., 2018; Kong et al., 2022). Om den kognitive svekkelsen vedvarer lengre enn 30 dager postoperativt, skal det i følge Evered et al. (2018) refereres til som mild eller alvorlig postoperativ nevrokognitiv forstyrrelse, avhengig av omfanget. En kohortstudie av Kahl et al. (2021) indikerer at hos pasienter som opplevde FNF 3-5 dager etter kirurgi, var det en signifikant sammenheng med selvrapportert kognitiv svekkelse 12 måneder etter kirurgi. Dette omfattet svekkelse innenfor hukommelse, oppmerksomhet, handling og sanseoppfattelse.

#### 2.4.3 Postoperativt delirium

POD defineres av oppslagsverket UpToDate som «Akutt endring i kognisjon som vanligvis oppstår i den første postoperative uken. Tilstanden er preget av nedsatt oppmerksomhet og endret bevissthetsnivå» (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022, 7. avsn.), og rammer mellom 4-55% av postoperative pasienter over 65 år. Det er to undergrupper av delirium, hyperaktivt og hypoaktivt. Hyperaktivt delirium assosieres med agitasjon, rastløshet, hallusinasjoner og forvirring, mens hypoaktivt kjennetegnes med økt søvnighet og endret mental status (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Hypoaktivt delirium beskrives som den vanligste undergruppen, men blir ofte underrapportert da den kan være vanskelig å avdekke (Mossie et al., 2022). Videre deles POD inn i to hovedkategorier hvorav den ene oppstår kort tid etter oppvåkning fra generell anestesi, oppvåkningsdelirium (*emergency delirium*), og den andre oppstår som en vedvarende eller tilbakevendende tilstand lengre ut i det postoperative forløpet (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022).

For å identifisere POD er det flere måleverktøy som kan brukes. *Confusion Assessment method* (CAM) og kortversjonen *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) anbefales både nasjonalt og internasjonalt (Francis & Young, 2022; National Institute for Health and Care Excellence, 2023; Neerland, 2023). Dette er anerkjente og valide

verktøy for identifisering av POD og kan brukes av leger og sykepleiere. Det må beregnes rundt 5 minutter for å administrere CAM, men tilstrekkelig opplæring er en forutsetning for å ta det i bruk (De & Wand, 2015; Inouye et al., 1990). CAM-ICU anbefales for intensivpasienter. Denne krever også noe opplæring, men er enda raskere å administrere (Ely et al., 2001). *Rapid assessment test for Delirium* (4AT) er også et valid screeningsverktøy som kan administreres av leger og sykepleiere. 4AT har en klar fordel ved at det tar mindre enn 2 minutter å utføre testen og at det ikke kreves opplæring (Bellelli et al., 2014).

Konsekvensene av POD er potensielt svært alvorlige, både for pasienten, pårørende og helseforetakene. Ikke bare knyttes tilstanden til økt mortalitet, det er også økt risiko for utvikling av kronisk kognitiv svikt og demens (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). En litteraturstudie fra 2017 fant at opptil 40% av pasientene som utviklet POD aldri returnerte til sin preoperative kognitive status (O' Brien et al., 2017). Studien viser videre til at utviklingen av POD er assosiert med arbeidsuførhet på grunn av kronisk kognitiv svekkelse, og i så måte er en stor utfordring også fra et samfunnsøkonomisk perspektiv.

## 2.5 Medikamenter

### 2.5.1 Propofol

Propofol brukes til innledning og vedlikehold av generell anestesi. Det anvendes også til sedasjon ved ulike prosedyrer, samt sedasjon ved intensivbehandling av mekanisk ventilerte pasienter. Medikamentet injiseres via en venetilgang og gir anestesi, men ingen analgesi. Middelet er også antiemetisk. Anslagstid ved en bolus, innledningsdose er omtrent 40-90 sekunder (Norsk legemiddelhandbok, 2018b). Propofol gir generell vasodilatasjon i tillegg til redusert kontraktilitet i myokard. Den påfølgende risikoen for hypotensjon og middelarteretrykk (MAP) -reduksjon er doseavhengig, samt avhenger av infusjonshastigheten. Medikamentet har også vist å redusere cerebral blodgjennomstrømning, intrakranielt trykk samt cerebralt oksygenforbruk (Folino T. B et al., 2023). Anbefalt dosering varierer utfra alder og komorbiditet. Ifølge Barnett (2022) er eldre 30 % mer følsomme for effektene av propofol, enn yngre personer. Til eldre over 65 år, anbefales reduserte innledningsdoser på 1-1,5 mg/kg. Anbefalingen kommer på bakgrunn av at eldre både er mer sensitive for medikamentet, samt en uttalt fare for alvorlig induksjonshypotensjon i for store

doser (Phillips et al., 2015).

### 2.5.2 Sevofluran

Sevofluran er en inhalasjonsgass som i likhet med andre halogenerte gasser kan gi komplett anestesi med bevisstløshet, analgesi og muskelrelaksasjon. I praksis kombineres den likevel ofte med andre intravenøse anestesimidler (Norsk legemiddelhåndbok, 2018a). Sevofluran går fra væske-til gassfase, og administreres via en fordamper på anesthesiapparatet. Gassen titreres vanligvis etter minimal alveolær konsentrasjon (MAC) eller endetidal gasskonsentrasjon (ETAC) (Hays, 2022).

Sevofluran har en rekke fordeler som ifølge Hays (2022) gjør den til den mest brukte halogenerte anestesigassen. Gassen er luktfri og egner seg derfor til induksjon av anestesi. Den har også en lav blod-gass fordelingskoeffisient, noe som gjør den lett styrbar under anestesi, samt at induksjon og oppvåkning skjer relativt raskt. Den har heller ikke uttale negative kronotrope eller inotrope bivirkninger. Ufordelaktige elementer er gassens relativt høye pris sammenlignet med andre halogenerte gasser (Baxter, 2022; Hays, 2022). Postoperativ kvalme (25%) og oppkast (18%) (POKO) er en vanlig bivirkning etter sevoflurananestesi. Hypotensjon, bradykardi og tachykardi sees også relativt hyppig (UpToDate, u.å.). For en pasient på 40 år har sevofluran en MAC på 1.8. Denne avtar så med rundt 6% per tiår etter fylte 40, ved 90-års alder er MAC redusert med omtrent 30% (Barnett, 2022; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Til vedlikehold av generell anestesi anbefales det i Felleskatalogen 1,7% sevofluran i oksygen ved 60 års alder, og 1,4% ved 80 års alder (Baxter, 2022). I praksis viser dette en markant reduksjon i behovet for anestesimidler ved økende alder, og tilsvarende fare for overdosering.

### 2.5.3 Generelle forholdsregler

Da økende alder reduserer behovet for anestesimedikamenter, vektlegges det av Mahanna-Gabrielli og Eckenhoff (2022) at medikamentdoseringsene må alderstilpasses, og dyp anestesi bør unngås for å forebygge perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse. I tillegg er det flere medikamenter som regelmessig administreres ved generell anestesi som må anvendes med forsiktighet eller helst unngås hos eldre pasienter (Berger et al., 2018; Mahanna-Gabrielli &

Eckenhoff, 2022). Antikolinerge medikamenter, som atropin, kan utløse delirium selv hos friske voksne (Francis & Young, 2022). Midazolam, et benzodiazepin, er også assosiert med økt risiko for både POD og FNF når administrert til eldre kirurgiske pasienter (Berger et al., 2018; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Det er likevel vanskelig å isolert sett vurdere medikamentenes og anestesidybdens betydning, da det er mange forhold i forbindelse med kirurgi som kan utløse perioperative nevrokognitive forstyrrelser (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022).

## 2.6 Abdominalkirurgi

Abdominalkirurgi innebærer kirurgisk- eller diagnostisk intervensjon i ett eller flere organer i bukhulen. Det gjøres primært med to hovedteknikker, laparotomi eller laparoskopi (Pryor & Bates, 2023; Rajaretnam et al., 2023). *Nathional Library of Medicine* (NIH) betegner laparotomi som et snitt i abdomen, hvor kirurgen får tilgang til innsiden av peritonealhulen (Rajaretnam et al., 2023). På tross av at det i dag eksisterer teknikker som er vesentlig mindre invasive, er det likevel enkelte tilstander som gir indikasjon for laparotomi. Videre beskriver NIH at laparotomier ofte ansees som stor kirurgi, enten på grunn av hastegrad eller intraabdominale forhold. Laparotomier er også forbundet med høyere grad av postoperativ smerte enn laparoskopier (Sharp, 2023).

Laparoskopi kan gjennomføres ved en rekke ulike teknikker, men baserer seg på prinsippet om å insufflere Co<sub>2</sub> i peritonealhulen, før man plasserer ett eller flere trokarer via snitt i bukveggen (Pryor & Bates, 2023). Sammenlignet med laparotomi, har laparoskopi en rekke klare fordeler der hvor det er indikasjon for denne teknikken. Mindre postoperativ smerte, mindre operasjonssår og raskere postoperativ rehabilitering trekkes frem som åpenbart fordelaktig (Sharp, 2023). Redusert inflammatorisk respons ved laparoskopi, sammenlignet med laparotomi, beskrives også som en fordel i flere studier (Atabekoglu et al., 2004; Watt et al., 2015).

## 3 Metode

### 3.1 Kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang

En kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang sammenstiller det som finnes av primærstudier om et bestemt tema ved at det gjøres et omfattende og systematisk søk (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Denne kunnskapsoppsummeringen oppsummerer forskning publisert etter 2014 om hvorvidt anestesimedikamentene propofol eller sevofluran kan redusere forekomsten av POD og FNF hos eldre pasienter ved abdominalkirurgi. Målet med en kunnskapsoppsummering er å gi en oppdatert oppsummering slik at det kan bidra til å danne grunnlag for en kunnskapsbasert praksis (Polit & Beck, 2021, s. 665). Et viktig kriterium er å sikre en grundig og transparent redegjørelse av metoden for å oppnå reproducerbare funn (Jamtvedt, 2013; Polit & Beck, 2021, s. 85). Inklusjons- og eksklusjonskriteriene må være tydelig formulert, og det må utføres en kritisk vurdering av de inkluderte studiene (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Vi vil derfor gjøre rede for inklusjons- og eksklusjonskriteriene og gi en detaljert beskrivelse av fremgangsmåten for søkestrategien, utvelgelse av studier og vurdering av studienes kvalitet. På grunn av masteroppgavens omfang har det ikke blitt registrert protokoll for kunnskapsoppsummeringen i databasen PROSPERO. En godkjent prosjektoppgave har dannet grunnlaget for arbeidet med denne kunnskapsoppsummeringen.

### 3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Eksplisitte inklusjons- og eksklusjonskriterier er viktig for å identifisere hvilke studier som er relevante for vår problemstilling (McKenzie et al., 2023). Videre er det avgjørende at kriteriene er forhåndsdefinerte for at det ikke skal oppstå systematiske feil i utvelgelsen av studier (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018).

#### 3.2.1 Inklusjonskriterier

Vi inkluderte randomiserte kontrollerte studier (RCT), publisert etter 2014, som sammenlignet propofol og sevofluran for vedlikehold av generell anestesi ved abdominal kirurgi. RCTer undersøker effekten av et tiltak eller behandling, og er det studiedesignet som er best egnet til å fastslå om en variabel har en tilfeldig effekt på en annen variabel (Polit &

Beck, 2021, s. 177-178). Populasjonen var internasjonale studier som inkluderte pasienter over 60 år, med en ASA-klassifisering I-III. Studier som undersøkte forekomsten av POD og/eller FNF som utfallsmål ble inkludert, og utfallsmålet måtte bli vurdert med et screeningsverktøy eller testbatteri. Vi har ikke avgrenset til et spesifikt måleverktøy, da vi gjennom søk til prosjektbeskrivelsen observerte at det brukes en rekke ulike tester for å måle disse tilstandene. For å sikre inklusjon av relevante studier og en bred tilnærming til tematikken har vi kun satt som inklusjon at tilstanden måtte bli vurdert med et anerkjent verktøy. Videre måtte studiene måle forekomsten av utfallsmålet i løpet av de første syv postoperative dagene. Vi inkluderte kun fagfelleverderte artikler, da artiklene også har blitt kritisk vurdert av eksterne personer som er spesialisert innen fagfeltet (Polit & Beck, 2021, s. 100 og 744). Hvorvidt de var fagfelleverderte, undersøkte vi i registeret for vitenskapelige publiseringskanaler (Direktoratet for høgare utdanning og kompetanse, u.å.). Som en del av seleksjonsprosessen vurderte vi tidsskriftkvalitet av studiene ved fulltekstlesing. Tidsskriftkvalitet ble også kartlagt i registeret over vitenskapelige publiseringskanaler, og vi inkluderte kun artikler publisert i tidsskrift som var godkjent på nivå 1 eller 2. Lav metodisk kvalitet i inkluderte studier var ikke et eksklusjonskriterium.

### 3.2.2 Eksklusjonskriterier

Artikler med annet språk enn nordiske og engelsk ble ekskludert på grunn av masteroppgavens omfang. Vi ekskluderte studier hvor dexmedetomidine ble administrert i kombinasjon med propofol og/eller sevofluran. En metanalyse utført av Duan et al. (2018), som studerte hvordan peroperativ dexmedetomidine påvirket POD, konkluderte med at dexmedetomidine kan redusere forekomsten av POD hos voksne som gjennomgår kirurgi. I tillegg indikerte metaanalysen at dexmedetomidine kan redusere dosebehovet av propofol og sevofluran når det gis i kombinasjon. Studier hvor de administrerte andre halogenerte anestesigasser eller lystgass i kombinasjon med sevofluran ble også ekskludert. Pasienter som tilhørte ASA-klasse 4 ble også utelatt. Denne klassifiseringen indikerer alvorlig systemisk sykdom, eksempelvis uttalt vaskulær sykdom, og gir økt risiko for perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Pasienter med demens ble også ekskludert da en demensdiagnose innebærer en særlig økt risiko for utvikling for alle former for perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Grå litteratur, som Polit og Beck (2021, s. 662) referer til som studier som ikke er publisert i vitenskapelige tidsskrifter, ble også utelatt på bakgrunn av masteroppgavens omfang. Vi

ekskluderte også studier som ikke hadde innhentet informert samtykke og manglet godkjenning fra etisk komité, da dette er noen av bærebjelkene i Helsinkideklarasjonen (World Medical Association [WMA], 2013).

**Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

Kriterier	Inklusjon	Eksklusjon
<b>Studiedesign</b>	Randomiserte kontrollerte studier	Annet studiedesign enn RCT, grå litteratur
<b>Populasjon</b>	Pasienter over 60 år ASA klassifisering I- III	ASA klassifisering IV Pasienter diagnostisert med demens
<b>Studiesetting</b>	Vedlikehold med generell anestesi. Abdominal kirurgi	Annen type kirurgi enn abdominal kirurgi
<b>Intervensjon</b>	Propofol	Dexmedetomidine kombinert med propofol Lystgass og andre halogenerte gasser
<b>Sammenligning</b>	Sevofluran	Dexmedetomidine kombinert med sevofluran Lystgass og andre halogenerte gasser
<b>Utfall</b>	Bruk av et screeningverktøy og/eller testbatteri for å identifisere FNF og POD	
<b>Språk</b>	Engelsk, norsk, dansk og svensk	
<b>Tid</b>	Artikler publisert fra 2014	
<b>Publikasjon</b>	Fagfelleurdert forskning. Tidsskriftkvalitet, nivå 1 eller 2	Etiske mangler: studier som ikke hadde blitt godkjent av etisk komité eller innhentet informert samtykke.

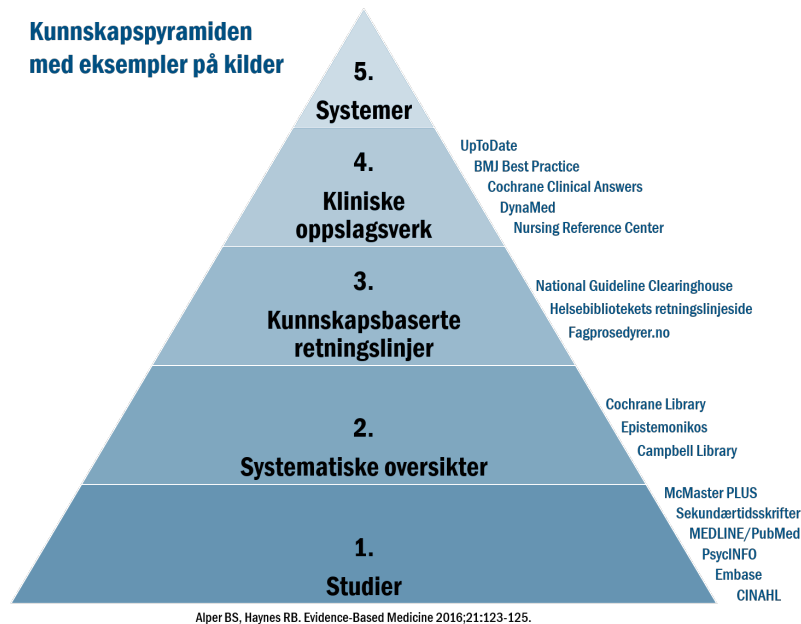
ASA: American society of anesthesiologists. FNF: Forsinket nevrokognitiv funksjon. POD: Postoperativt delirium. RCT: Randomised controlled trial.

### 3.3 Søkestrategi

#### 3.3.1 Kunnskapspyramiden

Kunnskapspyramiden er et verktøy for å finne forskningsbasert kunnskap. På bunnen av pyramiden er primærstudier mens kunnskapsbaserte kliniske oppslagsverk og retningslinjer befinner seg på de høyeste nivåene (McMaster University Health Sciences Library, 2022). Vi har aktivt brukt kunnskapspyramiden for å finne relevant og aktuell litteratur. Ved søk etter primærstudier benyttet vi anbefalte databaser som CINAHL, MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) og Cochrane. Et systematisk søk i disse databasene er helt nødvendig for å få et bredt utvalg av primærstudier (Polit & Beck, 2021, s. 662). Vi har etterstrebet å bruke kilder som er høyt oppe i kunnskapspyramiden, som for eksempel UpToDate. Et bevisst forhold til valg av

kilder og plassering i kunnskapspyramiden er viktig, og bruk av kliniske oppslagsverk som UpToDate vil sikre at innholdet er faglig oppdatert og kvalitetsvurdert (Helsebiblioteket, u.å.)



**Figur 2:** Kunnskapspyramiden. Norsk versjon hentet og gjengitt med tillatelse fra Helsebiblioteket (Helsebiblioteket, 2021).

### 3.3.2 PICO

Som en del av strategien til det systematiske søket har vi benyttet PICO-skjema. PICO står for populasjon (P), intervensjon (I), sammenligning (C) og utfall (U), og er et strukturert verktøy som har til hensikt å identifisere relevante søkeord ut ifra vår problemstilling (Helsebiblioteket, 2016). I utarbeidelsen av søkeord fikk vi veiledning av universitetsbibliotekar ved OsloMet. I samarbeid med universitetsbibliotekaren identifiserte vi synonymer og relaterte begrep, som har bidratt til å gjøre vårt søk så omfattende og bredt som mulig, som anbefalt av Strømme (2019).



**Tabell 2: PICO-skjema**

	P	I	C	O
Engelsk	Elderly	Propofol	Sevoflurane	Postoperative delirium Delirium
	Aged	Intravenous anesthesia	Inhalational anesthesia	Emergency delirium Cognitive dysfunction
	Adults over 60	Intravenous anesthetics	Inhalational anesthetics	Postoperative cognitive dysfunction Postoperative cognitive decline Cognitive defect
		Intravenous agents	Inhalational agents	Postoperative cognitive complications Cognitive dysfunction Delayed neurocognitive recovery

Ordet *anesthesia* er søkt med kontrollerte emneord i de aktuelle databasene for å sikre at vi dekker både den Britisk-Engelske (*anaesthesia*) og Amerikansk-Engelske (*anesthesia*) stavelsen av ordet.

### 3.3.3 Databasesøk

Vi gjennomførte systematiske litteratursøk i databasene Cochrane, MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) og CINAHL. Søkene ble utført i perioden januar til mars 2023, med dato for siste og endelige søk 8. mars 2023. Vi brukte søkeord fra PICO-skjemaet i litteratursøkene. For å sikre en strukturert søkestrategi, brukte vi «avansert søk» i samtlige databaser. Vi brukte både kontrollerte emneord og tekstord da vi søkte, for å fange opp artikler som potensielt ikke hadde fått tildelt kontrollerte emneord (Helsebiblioteket, 2018). Avhengig av hvilken database vi søkte i, så vi behovet for å bruke ulike emneord/tekstord. Vi søkte ikke med emneord/tekstord under *Population*, da vi i det innledende søket opplevde å gå glipp av relevante studier ved å inkludere disse søkeordene. Det samme opplevde vi da vi inkluderte søkeord som *abdominal surgery*, kirurgitype ble derfor utelatt og gjennomgått manuelt i seleksjonsprosessen. For å søke så bredt som mulig, inkluderte vi alle underemner ved alle søk. I søkeprosessen var universitetsbibliotekar ved OsloMet en viktig ressurs for oss, hun kontrollerte søkeordene våre og vi gjennomførte et søk sammen i MEDLINE Ovid. Søkestrategi med søkeord fra det endelige søket i MEDLINE, EMBASE, CINAHL og Cochrane presenteres i vedlegg 1.

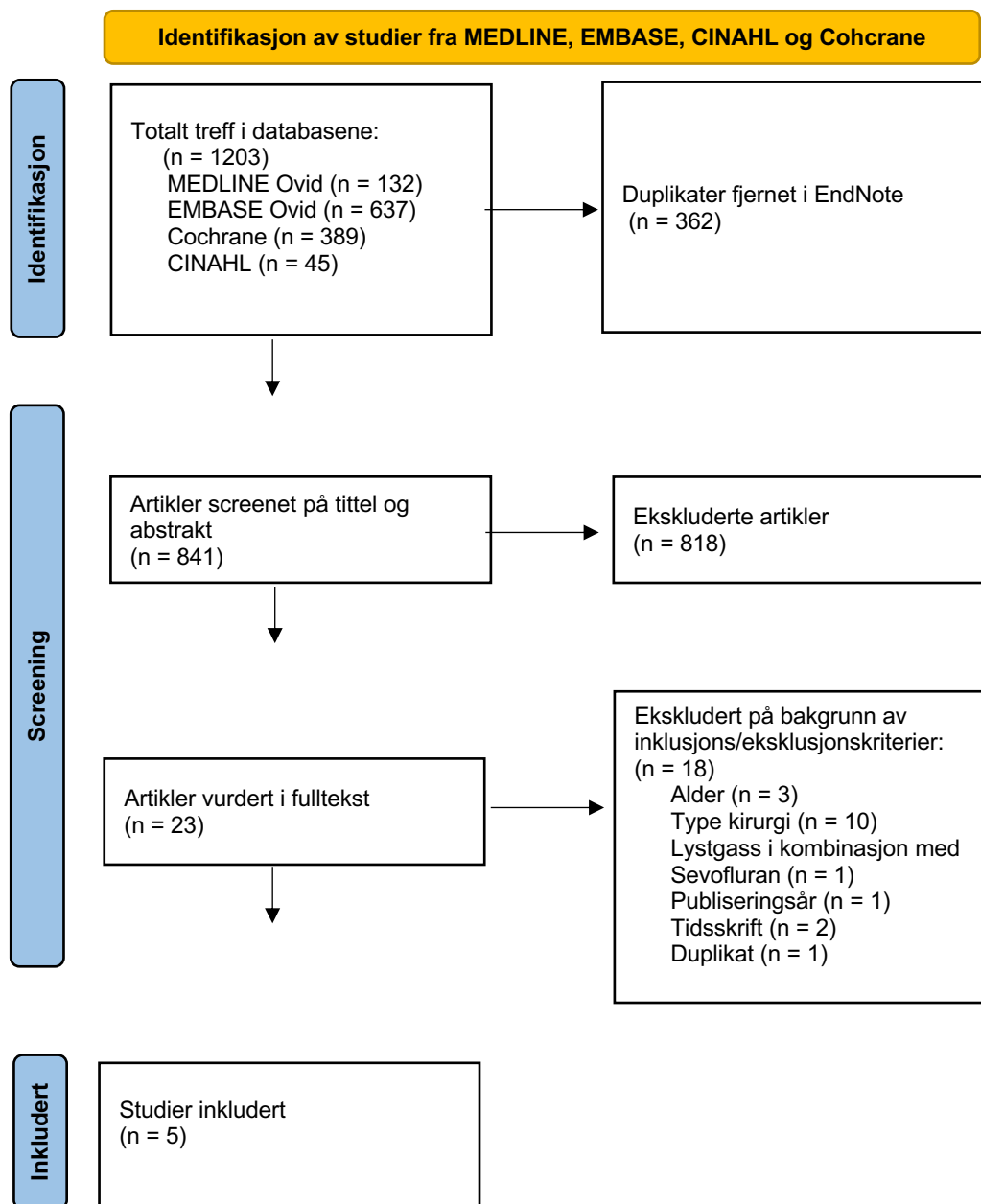
Vi søkte også i databasen PROSPERO for å kartlegge om det var registrert protokoller for systematiske oversikter med samme tema (National Institute for Health and Care Research, u.å.). En protokoll for systematisk oversikt var registrert, men uten fastsatt publikasjonsdato.

Ifølge protokollen var formålet å undersøke effekten ulike typer anestesi, inhalasjon og intravenøs, har på perioperativ kognitiv svekkelse hos eldre. Den var ikke avgrenset til abdominal kirurgi.

### 3.4 Seleksjonsprosessen

Alle referansene fra de ulike databasene ble importert til EndNote og duplikater ble fjernet. Noen duplikater ble ikke fjernet av den automatiske duplikatkontrollen og ble derfor fjernet manuelt. Referansene ble deretter eksportert fra EndNote til Rayyan, som er et nettbasert verktøy for å screene artikler til systematiske oversikter (Rayyan, 2022). I Rayyan opprettet vi hver vår bruker, og gjennomførte seleksjonsprosessen blindet.

Ved første gjennomgang screenet vi artiklene blindet basert på tittel og sammendrag i samsvar med inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Totalt ble 97,1 % av artiklene ekskludert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Blant de 841 artiklene oppstod det uenighet i vurderingen av 14 artikler. Etter intern diskusjon og gjensidig presisering av inklusjons- og eksklusjonskriteriene, kom vi til enighet om hvilke som skulle ekskluderes. De gjenværende artiklene ble deretter lest i fulltekst uavhengig av hverandre. Deretter hadde vi en ny blindet gjennomgang av de gjenværende artiklene i Rayyan hvor vi presiserte bakgrunn for eksklusjon. Etter denne gjennomgangen oppnådde vi 100% enighet i artikkelutvelgelsen. Bakgrunn for eksklusjon presenteres i figur 3, som viser flytskjema fra *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020* (PRISMA) (Page et al., 2021). Etter artikkelutvelgelsen gjennomgikk vi referanselistene til de inkluderte artiklene for å identifisere eventuelle ytterligere relevante studier. Det ble ikke identifisert flere artikler som oppfylte våre inklusjons- og eksklusjonskriterier gjennom referanselistene. PRISMA flytskjema illustrerer hele prosessen fra søk til endelig inkluderte artikler og presenteres i figur 3 (Page et al., 2021).



**Figur 3:** PRISMA flytskjema (Page et al., 2021). Modifisert og oversatt til norsk av oss.

### 3.5 Kvalitetsvurdering

Kritisk vurdering av den metodiske kvaliteten er essensielt med hensyn til hvor stor tillit vi faktisk kan ha til funnene i studien (Jamtvedt, 2013). Randomiserte kontrollerte studier regnes som gullstandarden for å evaluere et tiltak eller intervensjon, men dersom en studie har lav metodisk kvalitet, kan funnene være basert på systematiske skjevheter og dermed kan tilliten til resultatene svekkes (Schulz et al., 2010).

Intern validitet handler om hvorvidt vi kan ha tillit til funnene, og om funnene er troverdige (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Begrepet refererer til hvorvidt det som blir målt faktisk samsvarer med det som var hensikten å måle, og systematiske skjevheter kan føre til at den interne validiteten svekkes (Polit & Beck, 2021, s. 154). Det er derfor avgjørende at det utføres en skjevhetsvurdering av studiene. I en kunnskapsoppsummering kan både kvaliteten på de inkluderte studiene og den metodologiske kvaliteten til selve kunnskapsoppsummeringen påvirke validiteten til funnene (Lasserson et al., 2023). Ekstern validitet må også vurderes. Med dette menes det om funnene kan generaliseres og overføres til andre sammenhenger. Det må vurderes om den valgte konteksten er representativt for andre populasjoner, og om studien ble utført under betingelser som også er overførbare til andre kontekster (Boutron et al., 2023; Polit & Beck, 2021, s. 220).

Reliabilitet er også et sentralt begrep ved kvalitetsvurdering, og handler om påliteligheten og nøyaktigheten av hvordan data og materiale ble samlet. Dette begrepet er nært knyttet til metoden for måling av utfallet, og for å sikre reliabilitet er det avgjørende at måleverktøyene er pålitelige (Polit & Beck, 2021, s. 153). Dersom et måleverktøy gir samme resultat ved gjentatte målinger, vil dette bekrefte reliabiliteten til måleverktøyet (Polit & Beck, 2021, s. 316).

For å identifisere risiko for systematiske skjevheter har vi brukt verktøyet *A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (Sterne et al., 2019). Vi har i tillegg kvalitetsvurdert studiene med *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (Schulz et al., 2010).

### 3.5.1 Skjevhetsvurdering

RoB 2 består av fem domener som adresserer ulike aspekter ved en studie som kan føre til risiko for systematiske skjevheter i randomiserte studier, og dermed påvirke resultatet (Sterne et al., 2019). Domenene inkluderer randomiseringsprosessen, avvik fra planlagte intervensjoner, manglende utfallsdata, måling av utfall og selektiv rapportering av utfall (Sterne et al., 2019). Hvert domene blir vurdert for å avgjøre om det er lav, moderat eller høy

risiko for systematisk skjevhet. Skjevhetsrisikoen avgjøres ved å følge en fastsatt algoritme (Sterne et al., 2019).

Før vi begynte vurderingen, gjennomgikk vi domeneene sammen for å sikre en felles forståelse av spørsmålene. Deretter gjennomførte vi RoB 2 uavhengig av hverandre, før vi sammenlignet resultatene. Vi var i stor grad enig, og der det oppstod uenighet diskuterte vi de grundig for å komme til en felles konsensus. Resultatene av vurderingene ble deretter lagt inn i en tabell ved hjelp av et RoB 2 Excel-verktøy hvor vi fikk fylt inn all data (Sterne et al., 2019). Tabell 3 viser resultatene av skjevhetsvurderingen av våre inkluderte studier. Bakgrunn for vurderingen utdypes videre i kapittel 4.

**Tabell 3:** Risk of Bias 2. Grafisk fremstilling av resultatene fra skjevhetsvurderingen.

<u>Artikkel</u>	Domene 1	Domene 2	Domene 3	Domene 4	Domene 5	<u>Samlet vurdering</u>
	Randomiseringsprosessen	Avvik fra planlagte intervensjoner	Manglende utfallsdata	Måling av utfall	Selektiv rapportering av utfall	
F. Ding et al. 2021	!	!	+	-	!	-
Y. Li et al. 2021	+	+	+	+	+	+
Geng et al. 2017	+	!	+	+	!	!
Ishii et al. 2016	!	!	+	!	!	-
Tang et al. 2014	+	!	+	+	!	!

Tabellen er egenprodusert, med utgangspunkt i ROB 2 Excel-verktøyet (Sterne et al., 2019).

### 3.5.2 CONSORT

CONSORT sjekkliste ble utviklet som et hjelpemiddel for å rapportere randomiserte kontrollerte studier, samtidig som den kan brukes av lesere for å vurdere kvaliteten på en

publisert RCT (Schulz et al., 2010). CONSORT sjekklisten består av 25 punkter og er viktig fordi den evaluerer studiens transparens. Sjekklisten dekker en rekke ulike aspekter, som blant annet design, rekruttering av deltagere, intervensjoner, utfall, statistiske analyser, randomisering, utvalg, overførbarhet av resultater og studiens begrensninger. (Schulz et al., 2010). Vi har vedlagt CONSORT sjekklisten for de inkluderte studiene i vedlegg 6.

### 3.6 Heterogenitet

Heterogenitet viser til ulikheter mellom studiene og kan være en konsekvens av en rekke ulike faktorer (Deeks et al., 2022). Deeks et al. (2022) beskriver i *Cochrane Handbook for systematic Reviews of Interventions* at dette kan dreie seg om variasjoner i populasjonen, utfall og intervensjoner på tvers av studiene. Videre kan det være forskjeller i studienes design og hvordan utfallet blir målt. Et eksempel på heterogenitet er om de inkluderte studiene vurderer FNF og POD med ulike måleverktøy. Betydelig heterogenitet blant studier i en kunnskapsoppsummering kan i følge Deeks et al. (2022) påvirke i hvilken grad funnene kan generaliseres til andre sammenhenger. For å kunne utføre en metaanalyse, bør studiene være relativt homogene når det gjelder populasjonen, intervensjoner og utfall (Deeks et al., 2022). Karakteristikker over ulike variabler som kan påvirke heterogenitet er vedlagt som vedlegg 2 og 3.

### 3.7 Presentasjon av funn

#### 3.7.1 Narrativ syntese

På grunn av manglende ressurser og masteroppgavens omfang har vi valgt å presentere funnene med en narrativ syntese fremfor metaanalyse. Hvorvidt de inkluderte studiene er egnet til å fremstilles i en metaanalyse er også høyst usikkert og drøftes videre i punkt 5.3.2. I Folkehelseinstituttets (FHI) metodehåndbok beskrives det at formålet med en narrativ syntese er å gi en beskrivelse og oversikt over de samlede resultatene for utfallet (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). I en narrativ syntese blir hver enkelt studie beskrevet individuelt før de sammenfattes gjennom en beskrivende oppsummering (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Ved narrativ syntese er det viktig å være bevisst på at subjektive vurderinger kan bidra til å påvirke resultatet. Hvis for eksempel

resultatene fra én studie ubegrunnet vektlegges mer enn andre, kan det påvirke kunnskapsoppsummeringens validitet (McKenzie & Brennan, 2023; Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Det er derfor viktig at både metodisk kvalitet og utvalgsstørrelse i de inkluderte studiene vektlegges når funnene skal sammenfattes til en konklusjon (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018).

Vi har anvendt PRISMA for å kvalitetssikre vår egen kunnskapsoppsummering. PRISMA er en 27-punkts sjekklister som sikrer at vi har inkludert nødvendige elementer i introduksjonen, metoden, resultatene og diskusjon (Page et al., 2021). Enkelte av punktene er kun relevante for metaanalyser. For narrative synteser anbefales derfor bruk av *Synthesis Without Meta-analysis* (SWiM) som et supplement til PRISMA-sjekklister (Campbell et al., 2020). SWiM er et verktøy som består av en 9-punkts sjekklister og dekker hovedtrekkene i en narrativ syntese (Campbell et al., 2020). Ved å ha anvendt dette verktøyet, fikk vi bekreftet at alle nødvendige og relevante elementer var inkludert i syntesen. Av disse grunnene har vi valgt å benytte både PRISMA- og SWiM sjekklister, i tillegg til at sjekklister bidrar til økt transparense i kunnskapsoppsummeringen (Campbell et al., 2020). Sjekklister er vedlagt som vedlegg 4 og 5.

### 3.8 Forskningsetiske overveielser

I vitenskapelig forskning stilles det krav til at forskningen er utført i samsvar med forskningsetiske retningslinjer (Forsberg & Wengström, 2015, s. 132). Helsinkideklarasjonen anvendes globalt og er et eksempel på etiske retningslinjer innenfor medisinsk forskning (WMA, 2013). Sentrale prinsipper er blant annet forskningsdeltakerens rett på informasjon, anonymitet og samtykke. Forskeren er ansvarlig for å ivareta forskningsetiske hensyn, og deltakerne skal utsettes for minst mulig belastning og risiko (Den norske legeforening, 2012).

Det er avgjørende at forfatterne av de ulike studiene har handlet i tråd med forskningsetiske retningslinjer. Detaljert informasjon om etiske aspekter kan være begrenset på grunn av artikkelens omfang (Polit & Beck, 2021, s. 148). Det bør fremheves i artikkelen at studien er godkjent av etisk komité og at prinsippet om informert samtykke er ivaretatt (Polit & Beck, 2021, s. 148). Fritt informert samtykke er et helt sentralt prinsipp når det gjelder forskning på mennesker og er et krav når forskningen kan omfatte risiko, ubehag eller registrering av data for de inkluderte (Fossheim 2015). Det innebærer at deltakerne i studien har god og

tilstrekkelig informasjon om studien, og på bakgrunn av dette kan de frivillig bestemme om de vil delta eller ikke. Prinsippet er spesielt viktig når det gjelder sårbare grupper, som for eksempel personer med kognitiv svikt, som kanskje ikke er i stand til å gi fritt informert samtykke på egen hånd (Polit & Beck, 2021, s. 137-148).

Ved en kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang er det ikke nødvendig med etisk forhåndsgodkjenning fra regionale komiteer for medisinsk helsefaglig forskningsetikk (REK). Bakgrunn for dette er at kunnskapsoppsummeringen ikke involverer forskning som innebærer direkte kontakt med mennesker eller forskning på helseopplysninger eller humant biologisk materiale (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, u.å.). Som masterstudenter er vi imidlertid forpliktet til å følge forskningsetiske retningslinjer. De nasjonale forskningsetiske komiteene beskriver generelle forskningsetiske retningslinjer og beskriver blant annet prinsipper som redelighet, korrekt henvisning og sikring av høy kvalitet av arbeidet (De nasjonale forskningsetiske komiteene [FEK], 2019). Våre kilder er nøye referert slik at leseren kan verifisere våre funn og kunnskap. Vi har også etterstrebet å søke etter kunnskap systematisk, åpent og kritisk for at hele prosessen skal kunne etterprøves, i tråd med retningslinjene til De nasjonale forskningsetiske komiteene (2019). Habilitet beskrives i retningslinjene også som en faktor som må vurderes, og at det er viktig med åpenhet rundt faktorer som finansieringskilder eller andre relevante roller og relasjoner som forfatterne av studiene kan bli påvirket av (FEK, 2019). Vurdering av habilitet i de inkluderte studiene og identifisering av mulige interessekonflikter spiller derfor også en viktig rolle.

Samtlige av de fem inkluderte studiene har blitt godkjent av etisk komite, og de gjør også rede for at prinsippet om informert samtykke er ivaretatt. Når det gjelder habilitet, erklærer tre av studiene at det ikke foreligger noen interessekonflikter (F. Ding et al., 2021; Geng et al., 2017; Tang et al., 2014). Y. Li et al. (2021) oppgir at *Baxter International Chinese Branch* delvis finansierte studien, men at selskapet ikke hadde noen innvirkning på studiens design, datainnsamling, analyse eller tolkning. Vi vi likevel presisere at Baxter International er produsent og distributør av sevofluran (Baxter, 2022). Forfatterne erklærer at de ikke har noen interessekonflikter. Ishii et al. (2016) gir ingen informasjon om eventuelle interessekonflikter. Når det gjelder egen habilitet har vi ingen personlige eller økonomiske interesser som har påvirket vårt valg av studier.



## 4 Funn

### 4.1 Funn

Vi identifiserte totalt 1203 relevante studier etter vårt systematiske søk. 362 av referansene var duplikater og ble fjernet, og 841 referanser ble overført til Rayyan hvor vi screenet referansene på tittel og sammendrag. Etter blindet seleksjon satt vi igjen med 23 artikler som ble gjennomgått i fulltekst, hvorav 18 ble ekskludert. Totalt endte vi opp med 5 RCTer som oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

Dataekstraksjonen ble utført basert på tre forhåndsutarbeidete skjemaer som inkluderte informasjon om studiens design, populasjon, utfallsmål, anvendte måleverktøy, tidspunkt for datainnsamling, og definisjoner av begreper knyttet til POD og FNF. I tillegg ble pre-, per- og postoperative medikamentelle tiltak, anestesidybde, utdanningsnivå og smertelindring vurdert, da dette er faktorer man setter i sammenheng med økt risiko for POD og FNF (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Skjemaene ble utarbeidet i fellesskap, dataekstraksjonen ble utført av en av oss mens den andre gjennomgikk og kvalitetssikret opplysningene i etterkant. Eventuelle uenigheter ble gjennomgått, diskutert og løst i samråd.

### 4.2 Karakteristika

De fem inkluderte studiene er publisert mellom 2014 og 2021. Utvalgsstørrelsene varierte fra 59 til 447 deltakere, totalt 936 pasienter på tvers av studiene. Studietutvalget inkluderte kun pasienter som var 60 år og eldre, med en ASA-klassifisering på maksimalt tre. Utfallsmål var FNF (F. Ding et al., 2021; Geng et al., 2017; Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014) og POD (Ishii et al., 2016). Forekomst av POD er også omtalt av Y. Li et al. (2021), selv om dette ikke var det primære utfallsmålet. Foruten studien av Ishii et al. (2016) har alle gjennomgått ulike former for preoperativ kognitiv vurdering. Samtlige studier er gjennomført i Kina eller Japan. Ytterligere karakteristika over inkluderte studier presenteres i tabell 4.

### 4.3 Forekomst av forsinket nevrokognitiv funksjon

Tang et al. (2014) indikerte ingen generell forskjell i forekomst av FNF mellom gruppene. I sevoflurangruppen utviklet 33 pasienter (33%) FNF, sammenlignet med 30 pasienter (29%) i

propofolgruppen. Imidlertid, når forekomst av FNF ble delt inn i mild, moderat og alvorlig, fant studien en betydelig større andel i sevoflurangruppen (16%) som utviklet alvorlig FNF sammenlignet med propofolgruppen (5,9%). Dette var signifikant med en P-verdi på 0,001.

I studien til Geng et al. (2017) ble forekomst av FNF funnet å være signifikant lavere i propofolgruppen sammenlignet med sevoflurangruppen på både dag 1 og dag 3. I sevoflurangruppen viste 15 (30%) pasienter tegn på FNF dag 1, og 10 (20%) pasienter dag 3. I propofolgruppen viste 5 (10%) pasienter tegn på FNF dag 1, og 2 (4%) pasienter dag 3. Dette var statistisk signifikant med P-verdier på 0,012 for dag 1 og 0,013 for dag 3. Studien fant også at FNF var negativt assosiert med utdanningsnivå.

Y. Li et al. (2021) avslørte ingen statistisk signifikante forskjeller i forekomst av FNF mellom gruppene, uavhengig av om analysen ble utført etter ITT-prinsippet eller per protokoll. I propofolgruppen utviklet 41 pasienter (17,2%) FNF, mens 50 pasienter (21,4%) i sevoflurangruppen utviklet FNF. P-verdien var 0,245. Videre viste en univariat logistisk regresjonsanalyse at risikofaktorer for FNF inkluderte alder ( $P=0,044$ ), MMSE-skår ( $P=0,001$ ), ASA-klassifisering ( $P=0,018$ ) og lengden på sykehusoppholdet ( $P=0,005$ ).

F. Ding et al. (2021) testet pasientene med MMSE 1, 3 og 7 dager etter kirurgi. Resultatene viste at sevoflurangruppen hadde signifikant lavere skår, og dermed dårligere kognitiv funksjon, enn propofolgruppen på samtlige testdager ( $P=0,001$ ). Begge grupper viste en nedgang i MMSE-skår 1 dag postoperativt, men propofolgruppen viste raskere bedring i kognitiv funksjon, mens sevoflurangruppen viste minimal bedring på alle testdager.

På tvers av de fire studiene ble viktige funn identifisert angående sammenhengen mellom anestesimedikament og forekomst av FNF. Mens Geng et al. (2017) konkluderte med en betydelig lavere forekomst av FNF i propofolgruppen sammenlignet med sevoflurangruppen på både dag 1 og dag 3, fant Y. Li et al. (2021) ingen signifikante forskjeller i FNF-forekomst mellom gruppene, uavhengig av analysen utført etter ITT-prinsippet eller per protokoll. Tang et al. (2014) viste ingen generell forskjell i forekomst av FNF, men fant en markant høyere andel alvorlig FNF i sevoflurangruppen. F. Ding et al. (2021) demonstrerte en gjennomgående lavere poengsum på MMSE i sevoflurangruppen på flere testdager etter kirurgi sammenlignet med propofolgruppen.

#### 4.4 Forekomst av postoperativt delirium

I Ishii et al. (2016) sin studie ble det funnet at forekomsten av POD var betydelig høyere i sevoflurangruppen, med 26,7% i forhold til 6,9% i propofolgruppen ( $P = 0,038$ ). Det bemerkes at utvalgsstørrelsen i studien er  $N=30$  i hver gruppe, og tilfellene utgjør henholdsvis åtte tilfeller i sevoflurangruppen og to tilfeller i propofolgruppen. Videre ble en overrepresentasjon av menn som utviklet POD observert i begge grupper. I Y. Li et al. (2021) sin studie gjennomførte de testing for delirium på alle pasienter etter oppvåkning, én pasient i hver gruppe testet positivt for delirium. På den første testdagen, dag fem postoperativt, ble det ikke identifisert noen tilfeller av delirium ved bruk av CAM. Øvrige inkluderte studier oppgir ikke hvorvidt de har screenet deltakerne for delirium.

#### 4.5 Pre-, per- og postoperativ medikamentell behandling

Blant studiene ble det identifisert en variasjon i tilnærmingen til premedikasjon. To studier, Geng et al. (2017) og Tang et al. (2014) oppga at premedikasjon ikke ble administrert, men deltakerne i studien til Geng et al. (2017) mottok NSAID og antiemetikum peroperativt. I Ishii et al. (2016) sin studie ble preoperativ epidural administrert til alle deltakerne, mens Y. Li et al. (2021) og F. Ding et al. (2021) hadde ufullstendig rapportering av premedikasjonspraksis.

Innledningsmedikamenter varierte også på tvers av studiene. I fire av studiene ble pasientene innledet med intravenøst analgetikum, hypnotikum og muskelrelakserende midler (Tang et al., 2014; Geng et al., 2017; F. Ding et al., 2021; Y. Li et al., 2021). I studien til Tang et al. (2014) ble deltakerne innledet med enten propofol eller sevofluran, avhengig av gruppetilhørighet. To studier benyttet midazolam som standard ved innledning i begge grupper (Geng et al., 2017; Tang et al., 2014).

Vedlikehold av anestesi viste homogenitet på tvers av studiene, både i intervensjons- og kontrollgruppene, foruten én (Ishii et al., 2016). Ishii et al. (2016) har svært mangelfull rapportering hva gjelder innlednings- og vedlikeholdsmedikamenter og doseringer under innledning og ved vedlikehold av anestesi. Kontroll- og intervensjonsgruppene i samtlige studier fikk smertelindring med remifentanyl, fentanyl eller sufentanyl underveis.

Anestesidybden, som ble målt ved bispektral indeks, var konsekvent satt til maksimalt 50 eller 60, og minst 30 i alle studiene. Videre hadde alle studiene klare grenser for når medikamentell intervensjon skulle anvendes ved hypotensjon.

Når det gjelder postoperativ smertelindring, varierte tilnærmingen betydelig mellom studiene. Én studie (Geng et al., 2017) nevnte kun bruk av ropivacain lokalt ved avslutning, mens i to andre studier fikk pasientene en pasientkontrollert intravenøs smertepumpe (Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014). I Ishii et al. (2016) sin studie ble epidural satt preoperativt, som deretter ble benyttet til per- og postoperativ smertelindring. F. Ding et al. (2021) administrerte ropivacain lokalt ved avslutning, samt dynastat de første 48 timene for smertelindring. Kun én studie beskrev måling av smertenivå på dag 7 postoperativt ved bruk av *Visual Analogue Scale* (VAS) (Tang et al., 2014). Foruten denne studien var det ingen rapportering om subjektiv smerteopplevelse postoperativt i de gjenværende studiene. Tabell som viser pre-, per og postoperative medikamentelle intervensjoner presenteres i vedlegg 2.

#### 4.6 Skjevhetstvurdering med ROB 2

I domene én, randomiseringsprosessen, har vi vurdert at tre av studiene har lav risiko for systematisk skjevhet (Geng et al., 2017; Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014). Disse tre studiene hadde beskrevet tilfredsstillende randomisering og skjult allokering, og det var heller ikke signifikante forskjeller i karakteristikker mellom gruppene som indikerte avvik med randomiseringsprosessen. Tabell over demografi og kliniske karakteristikker er vedlagt i vedlegg 3. F. Ding et al. (2021) og Ishii et al. (2016) har vi vurdert til moderat risiko. F. Ding et al. (2021) har beskrevet tilfredsstillende randomisering, men ga ingen informasjon om skjult allokering. Ishii et al. (2016) har beskrevet at det er utført randomisering, men ingen ytterligere detaljer om randomiseringen eller skjult allokering. Ishii et al. (2016) har heller ikke beskrevet noen baseline karakteristikker mellom intervensjonsgruppene.

I domene to, avvik fra planlagte intervensjoner, har fire av studiene moderat risiko (F. Ding et al., 2021; Geng et al., 2017; Ishii et al., 2016; Tang et al., 2014). Tre av studiene hadde ikke registrert noe protokoll og ble derfor vurdert til moderat risiko (F. Ding et al., 2021; Ishii et al., 2016; Tang et al., 2014). Geng et al. (2017) hadde registrert protokoll, men brukte ikke en passende analyse, som *intention-to treat* (ITT), til å estimere effekt og ble derfor vurdert til moderat risiko. Y. Li et al. (2021) hadde lav risiko, da det var registrert protokoll og alle deltakere var inkludert i analysen med ITT prinsippet. Det oppsto ikke avvik i den tiltenkte

intervensjonen og de handlet i samsvar med protokollen (Y. Li et al., 2021). I alle studiene var deltagerne blindet, men ingen av anestesipersonellet var blindet.

I domene tre, manglende utfallsdata, har samtlige av studiene lav risiko. Tre av studiene hadde ingen manglende utfallsdata og hadde derfor lav risiko for systematiske skjevheter (F. Ding et al., 2021; Geng et al., 2017; Ishii et al., 2016). Både Tang et al. (2014) og Y. Li et al. (2021) hadde noe manglende utfallsdata, men dette er så lavt at det sannsynligvis ikke har noe betydning for den estimerte effekten av intervensjonen.

I domene fire, måling av utfall, har tre studier lav risiko (Geng et al., 2017; Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014). Disse studiene brukte omfattende nevropsykologiske tester for å vurdere utfallsmålet. De som vurderte utfallsmålet var også blindet for hvilken intervensjonsgruppe deltakerne tilhørte, og testene ble utført på forhåndsdefinerte tidspunkt. F. Ding et al. (2021) hadde høy risiko for systematisk skjevhet, da de sannsynligvis benyttet et upassende måleverktøy for å måle utfallsmålet. I denne studien brukte de MMSE for å vurdere utfallsmålet. MMSE har begrenset følsomhet og lav deteksjonseffekt når det brukes til å vurdere milde kognitive endringer (J. Liu et al., 2021; Moller et al., 1998). Det er derfor mulig at utfallsmålet ikke ble oppdaget med MMSE. Ishii et al. (2016) har blitt vurdert til å ha moderat risiko. De har brukt egnet måleverktøy, CAM, for å vurdere utfallsmålet og sykepleierne på intensivavdelingen som skåret pasientene var blindet for intervensjonsstatus. Ishii et al. (2016) har ikke beskrevet når og hvor hyppig de har skåret pasientene med måleverktøyet. Testingen ble utført av sykepleiere i avdelingen, og ettersom tidspunkt for måling ikke var forhåndsdefinert er det en risiko for at testen ble utført på ikke-sammenlignbare tidspunkt. Videre er det også en risiko for at utfallsmålet kan bli identifisert og målt på flere tidspunkt om ikke tidspunktet er forhåndsdefinert.

Fire av studiene har vi skåret til moderat risiko i domene fem, selektiv rapportering av utfall. Tre av studiene (F. Ding et al., 2021; Ishii et al., 2016; Tang et al., 2014) har ikke registrert studieprotokoll som vi har identifisert, og er derfor vurdert til moderat risiko. Y. Li et al. (2021) og Geng et al. (2017) har registrert studieprotokoll. Geng et al. (2017) har vi vurdert til moderat risiko da protokollen var mangelfull og det ikke var mulig å vurdere selektiv rapportering av utfall. Utfallsmålene til Y. Li et al. (2021) var prespesifisert og tilstrekkelig beskrevet, og resultatene samsvarte med utfallsmål som var planlagt i protokollen og vurderes til lav risiko.

Samlet har vi vurdert at både Ishii et al. (2016) og F. Ding et al. (2021) har høy risiko for systematisk skjevhet. Ishii et al. (2016) har høy risiko for systematisk skjevhet, da vi har vurdert fire av fem domener til å ha moderat risiko for systematisk skjevhet. F. Ding et al. (2021) har høy risiko på bakgrunn av ett domene med høy risiko for systematisk skjevhet, og tre domener med moderat risiko. Tang et al. (2014) og Geng et al. (2017) har samlet blitt vurdert til moderat risiko på grunn av to domener med moderat risiko. Y. Li et al. (2021) har lav risiko for systematisk skjevhet.

**Tabell 4: Karakteristika over inkluderte studier**

Forfatter, år, tittel, tidsskrift, studiedesign, land	Hensikt og utfallsmål	Utvalg	Måletidspunkt- og instrument	Hovedfunn og konklusjon
<p><b>F. Ding et al. (2021)</b></p> <p>Effect of propofol-based total intravenous anaesthesia on postoperative cognitive function and sleep quality in elderly patients.</p> <p><i>International Journal of Clinical Practice,</i></p> <p>RCT</p> <p>Kina</p>	<p>Å se hvilken effekt propofolbasert TIVA har på postoperativ kognitiv funksjon og søvnkvalitet blant eldre pasienter, sammenlignet med sevofluran.</p> <p>Utfallsmål: FNF</p>	<p>130 inkluderte ASA I-II over 65 år.</p>	<p>MMSE dag 1, 3 og 7. Hver test tok 5 min.</p> <p>Preoperativ screening utført.</p>	<p>Postoperativ MMSE var konsekvent lavere i sevoflurangruppen enn i propofolgruppen på alle målepunkt med en <math>p=0,001</math>. Propofol-basert TIVA kan redusere FNF blant eldre.</p>
<p><b>Ishii et al. (2016)</b></p> <p>Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with sevoflurane anesthesia in elderly patients.</p> <p><i>Journal of Clinical Anesthesia</i></p> <p>RCT</p> <p>Japan</p>	<p>Å sammenligne forekomsten av POD etter anestesi med propofol eller sevofluran.</p> <p>Utfallsmål: POD</p>	<p>59 inkluderte ASA I-II over 70 år.</p>	<p>CAM</p> <p>Sier ikke når eller hvordan de testes.</p> <p>Beskriver ingen preoperativ screening.</p>	<p>Signifikant lavere forekomst av POD i propofolgruppen enn i sevoflurangruppen (6,9 % mot 26,7 % <math>p=0,038</math>). Anbefaler Propofol fremfor Sevofluran for å redusere forekomsten av POD hos eldre.</p>
<p><b>Tang et al. (2014)</b></p> <p>Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment.</p> <p><i>Journal of International Medical Research</i></p> <p>RCT</p> <p>Kina</p>	<p>Å se om det er forskjell i forekomst og alvorlighetsgrad av FNF hos eldre med mild kognitiv svikt etter anestesi med sevofluran eller propofol</p> <p>Utfallsmål: FNF</p>	<p>220 inkluderte ASA I-III over 60 år med mild kognitiv svikt. De var diagnostisert etter følgende kriterier: hukommelsesproblemer, MoCa-skår mellom 15-24 og MMSE-skår <math>\leq 27</math> men over <math>&gt;23</math>. og ADL-skår <math>&lt;22</math>.</p>	<p>Testet dagen før kirurgi og dag 7 med nevropsykologisk testing. Testet motorikk, oppmerksomhet, læring og hukommelse. (Trail-making del A, stroop colour and word-test part 3, auditory verbal learning test, digit span forward and backwards test. Preoperativ screening utført.</p>	<p>Forekomst av FNF var 33,3 % i sevoflurangruppen og 29,7 % i propofolgruppen, uten statistisk signifikans. En signifikant høyere andel i sevoflurangruppen utviklet alvorlig FNF (<math>p=0,01</math>).</p> <p>Både sevofluran og propofol førte til negative kognitive utfall, men sevofluran var assosiert med mer alvorlig grad av FNF.</p>

<p><b>Y. Li et al. (2021)</b></p> <p>Intravenous versus Volatile Anesthetic Effects on Postoperative Cognition in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery.</p> <p><i>Anesthesiology</i></p> <p>RCT</p> <p>Kina</p>	<p>Å sammenligne effekten av propofol versus sevofluran og forekomsten av FNF hos eldre pasienter som gjennomgår laparoskopisk abdominal kirurgi.</p> <p>Utfallsmål: FNF</p>	<p>544 inkluderte ASA I-III over 60 år</p>	<p>Testet dag 5 og 7 med nevropsykologisk testing.</p> <p>Testene besto av</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Ordlæring</li> <li>2 Gjenkalle ord</li> <li>3 Kognitiv flekisibitet</li> <li>4 Oppmerksomhet</li> <li>5 Arbeidsminne</li> </ol> <p>Preoperativ screening utført.</p>	<p>16,8 % av propofolgruppen utviklet FNF mot 20,8% i sevoflurangruppen. Ikke signifikante funn, <math>p=0,279</math>. De konkluderer med at det ikke er grunnlag for å si at valg av anestesimiddel er en variabel faktor for å for å forhindre FNF blant eldre.</p>
<p><b>Geng et al. (2017)</b></p> <p>Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial.</p> <p><i>Journal of Clinical Anesthesia</i></p> <p>RCT</p> <p>Kina</p>	<p>Å sammenligne forekomsten av FNF blant eldre som får ulike typer anestetika (propofol, sevofluran, isofluran) og identifisere potensielle biomarkører for FNF.</p> <p>Utfallsmål: FNF</p>	<p>150 inkluderte ASA II-III over 65 år.</p>	<p>Testet dag 1 og 3 med nevropsykologisk testing.</p> <p>Testes med MMSE, synstest, cummulativ test (tallrekkefølge), trailmaking A, samt grooved pegboard test (finmotorikk, koordinering og fingerferdighet.)</p> <p>Preoperativ screening utført.</p>	<p>Forekomsten av FNF var signifikant lavere i propofolgruppen både dag 1 og 3 sammenlignet med sevoflurangruppen (Dag1: <math>P=0,012</math>. Dag2: <math>P=0,013</math>).</p>

**FNF:** Forsinket nevrokognitiv funksjon. **POD:** Postoperativt delirium. **MMSE:** Mini Mental State Examination. **CAM:** Confusion Assessment Method **MoCa:** the Montreal Cognitive Assessment. **TIVA:** Total Intravenous Anaesthesia. **ASA:** American Society of Anesthesiologists. **ADL:** Activity of Daily Living. **RCT:** Randomized Controlled Trial. **RCT:** Randomised controlled trial.



## 5 Drøfting

### 5.1 Hovedfunn

Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen var å sammenligne propofol og sevofluran for å undersøke hvorvidt valg av anestesimedikament kan redusere forekomst av FNF og POD hos eldre pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi. Å vurdere hvorvidt anestesirelaterte medikamenter kan påvirke pasienters kognitive funksjon på sikt er ikke bare et pasientsikkerhetsspørsmål; det representerer også økonomiske implikasjoner på institusjonell og samfunnsmessig skala.

Både POD og FNF var å finne i kontroll- og intervensjonsgruppene i samtlige studier, hvorav to studier viste en signifikant økt forekomst av FNF etter sevoflurananestesi (F. Ding et al., 2021; Geng et al., 2017). To andre studier fant ingen signifikant forskjell mellom kontroll – og intervensjonsgruppene (Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014). En femte studie fant en signifikant høyere forekomst av POD hos pasienter som mottok sevofluran (Ishii et al., 2016).

#### 5.1.1 Forsinket nevrokognitiv funksjon

Både F. Ding et al. (2021) og Geng et al. (2017) viste til funn som favoriserte propofol over sevofluran med hensyn til FNF. I begge disse studiene ble det rapportert at sevoflurangruppen konsekvent hadde dårligere kognitive utfall over flere dager postoperativt. Disse funnene støttes av en metaanalyse utført av Y. Ding et al. (2022) som dokumenterte at eldre pasienter som mottok sevofluran hadde 1,49 ganger høyere risiko for å utvikle FNF etter kreftkirurgi. Utsnittet som omhandler FNF i metaanalysen til Y. Ding et al. (2022) er basert på data fra tre RCTer med totalt 717 pasienter. Mye av forskningen på dette temaet peker i retning av at propofol kan ha en kognitivt besparende effekt, men det er viktig å bemerke at mye av styrken på evidensen sies å være lav. Bakgrunnen for dette er multifaktoriell, men flere studier peker på høy grad av systematisk skjevhet, kombinert med heterogenitet på tvers av studier som følge av 1) ulik bruk av måleverktøy og måletidspunkt, 2) ingen unison definisjon av FNF samt 3) ulike pre-per- og postoperative medikamentelle protokoller (Borchers et al., 2021; Miller et al., 2018; Sun et al., 2019). Y. Ding et al. (2022) går langt i å anbefale varsomhet i fortolkning av deres publiserte resultater, mye som følge av det ovennevnte. De trekker

særskilt frem en betydelig heterogenitet på tvers av studiene, og varierende kvalitet på inkluderte studier.

I motsetning til funnene i denne kunnskapsoppsummeringen, er det publisert en metaanalyse som konkluderer med at eldre lungekreftpasienter har et bedre postoperativt kognitivt resultat når de har mottatt sevoflurananestesi, sammenlignet med propofolanestesi (Sun et al., 2019). Deres metaanalyse viste at eldre lungekreftpasienter i propofolgruppen hadde lavere MMSE-skår ved hvert postoperative målepunkt, altså redusert kognitiv funksjon, sammenlignet med sevoflurangruppen. Dette står i kontrast til tidligere nevnte studier. Forfatterne fremsetter en hypotese om at sevoflurans raskere metabolisme og kortere virkningstid kan ha en beskyttende cerebral effekt postoperativt. Også denne studien finner høy grad av heterogenitet på tvers av studier når det gjelder øvrige medikamentelle tiltak, samt risiko for publiseringsbias. Videre har samtlige inkluderte studier i Sun et al. (2019) sin metaanalyse brukt MMSE som måleverktøy. Vi har tidligere vist til at dette måleverktøyet ikke er sensitivt når det gjelder å måle FNF, dette problematiseres også i den aktuelle metaanalysen. Videre er vi også usikre på hvorvidt funn knyttet til lungekreftpasienter i den nevnte metaanalysen er overførbare til populasjonen i denne kunnskapsoppsummeringen.

### 5.1.2 Postoperativt delirium

Yoshimura et al. (2022) har utført en omfattende observasjonsstudie som indikerte at propofol førte til redusert forekomst av POD sammenlignet med sevofluran. En ny, stor multisenter RCT kommer til samme konklusjon og støtter oppunder dette funnet (Cao et al., 2023). Denne studien, med over 1200 eldre deltagere, konkluderte med at propofol reduserte forekomsten av POD med en tredjedel i forhold til sevofluran, og beskrev denne reduksjonen som både statistisk signifikant og av klinisk betydning. Pasientene i den nevnte studien skulle til elektiv, stor kreftkirurgi med varighet over 2 timer. Våre funn viser til en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av POD blant eldre pasienter som mottok propofol sammenlignet med sevofluran (Ishii et al., 2016). Men studien til Ishii et al. (2016) hadde få inkluderte deltakere og en høy risiko for systematisk skjevhet. Selv om flere studier peker i favør av propofol, viste en metaanalyse utført av Y. Ding et al. (2022) at det ikke var tilstrekkelig grunnlag for å konkludere med at propofol nødvendigvis reduserer risikoen for POD sammenlignet med sevofluran. Selv om det ved første øyekast kan synes som om risikoen for

POD kan være fordoblet med sevofluran i denne metaanalysen, indikerer et bredt konfidensintervall en betydelig usikkerhet rundt dette estimatet. Dette påpekes av forfatteren selv som vektlegger stor spredning i dataene og liten utvalgsstørrelse. Ettersom funnene som henviser til POD i vår kunnskapsoppsummering kun baseres på én artikkel av lav metodisk kvalitet og med et lite utvalg, vektlegges ikke funnene i denne studien i stor grad. Det bemerkes at Ishii et al. (2016) avslutningsvis går langt i å anbefale propofol fremfor sevofluran til eldre som gjennomgår abdominalkirurgi for å redusere forekomsten av POD. Sett i lys av øvrig forskning er det enkelte, større studier som støtter oppunder disse funnene, men konklusjonene synes å være noe mer nyanserte.

### 5.1.3 Systemisk inflammasjon

To av de inkluderte studiene fant en sammenheng mellom det inflammasjonsfremmende cytokinet IL-6 og en signifikant økt risiko for FNF (F. Ding et al., 2021; Y. Li et al., 2021). Det antas at graden av systemisk inflammasjon, som blant annet påvises med nivået av IL-6 i plasma eller serum, er en viktig årsak til utvikling av både POD og FNF (Desborough, 2000; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022; O'Bryan et al., 2022). Spørsmålet er hvorvidt de ulike anestesimedikamentene påvirker graden av inflammasjon, og om dette kan være en forklaringsmodell dersom det er ulik forekomst av FNF og POD mellom kontroll- og intervensjonsgruppene.

To metaanalyser har tatt for seg forholdet mellom total intravenøs anestesi (TIVA), inhalasjonsanestesi og IL-6-utskillelse. Alhayan et al. (2020) fant en mulig sammenheng mellom inhalasjonsanestesi og økt IL-6 utskillelse. O'Bryan et al. (2022) fant en generell økning i inflammatorisk respons, herunder IL-6, ved kirurgi, uten å kunne påvise økning på bakgrunn av hvorvidt utvalget hadde fått TIVA eller sevofluran. En RCT som inkluderte eldre pasienter som gjennomgikk abdominalkirurgi rapporterte heller ingen spesifikk økning i IL-6 assosiert med inhalasjonsanestesi (Kvarnström et al., 2012). Imidlertid viste en annen metaanalyse indikasjoner på redusert systemisk inflammasjon, herunder reduserte plasmanivåer av IL-6, og forbedret kognitiv funksjon etter propofolanestesi, sammenlignet med inhalasjonsanestesi (Pang et al., 2021). I samsvar med flere studier, konkluderte Y. Li et al. (2021) med at en økning i postoperativ serumkonsentrasjon av IL-6, og dermed graden av systemisk inflammasjon, kan være en uavhengig risikofaktor for FNF. Men, siden det ikke var

noen signifikante forskjeller mellom sevofluran- og propofolgruppen i deres studie, kan økt IL-6 utskillelse ikke entydig knyttes til valget av anestesimedikament. F. Ding et al. (2021) derimot påviste høyere serumkonsentrasjoner av IL-6 dag 1, 3 og 7 postoperativt hos de som mottok sevofluran sammenlignet med propofolgruppen. Ettersom propofolgruppen hadde signifikant høyere MMSE-scoringer ved de samme testene, kan dette indikere en mulig sammenheng. Årsakssammenhengen mellom valg av anestesimedikament, og om dette kan øke den systemiske inflammatoriske responsen, og dermed indirekte risikoen for POD og FNF er usikkert (Y. Li et al 2021). I likhet med tidligere studier, finner også våre inkluderte studier sprikende svar når det gjelder dette funnet.

## 5.2 Faktorer som kan påvirke resultatet

### 5.2.1 Ulike medikamentelle protokoller

De fem inkluderte studiene har alle ulike protokoller for pre-, per- og postoperativ medikamentell behandling. I tillegg er det kun én studie som rapporterer at de måler og evaluerer postoperativ smerte (Tang et al., 2014). Opioider i seg selv kan utløse eller forverre delirium hos ellers friske, eldre, pasienter- men det er også dokumentert at inadekvat smertebehandling er assosiert med større sannsynlighet for både delirium og økt morbiditet blant eldre (Barnett, 2022). En opioidbesparende multimodal tilnærming til smertebehandling er derfor en viktig bidragsfaktor for å redusere den ovennevnte risiko (Barnett, 2022).

I studien utført av Tang et al. (2014) påpekes det at pasientene ikke mottok noen form for premedikasjon. Videre brukte de midazolam som standardprotokoll ved oppstart av operasjonen, og den postoperative smertebehandlingen ble administrert ved hjelp av en intravenøs smertepumpe, som blant annet inneholdt fentanyl. Det er flere elementer i denne tilnærmingen som kan vise seg å være utfordrende, gitt at den anvendte protokollen synes å inneholde flere faktorer som potensielt kan forverre pasientenes kognitive utfall. Benzodiazepiner, som midazolam, er kjent for å være assosiert med en forhøyet risiko for både POD og FNF (Berger et al., 2018; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). To av de inkluderte studiene beskriver at de rutinemessig administrerer benzodiazepiner ved innledning til anestesi (Geng et al., 2017; Tang et al., 2014). Geng et al. (2017) administrerte også potensielt relativt høye doser på 0,05mg/kg, på tross av anbefalt øvre dosering på totalt 1mg

(Barnett, 2022). En retrospektiv kohortstudie indikerer en markant forhøyet risiko for både POD ved peroperativ administrasjon av midazolam under hofte- og knekirurgi (Athanasoglou et al., 2022). Som tidligere beskrevet har denne pasientgruppen allerede økt risiko for POD. Flere studier viser også til at midazolam er forbundet med økt risiko for POD og FNF (W. Li et al., 2019; B. Liu et al., 2022; Maldonado et al., 2009). Foranledningen til rutinemessig bruk av midazolam blir ikke spesifikt adressert i de inkluderte studiene. Man kan ane at middelets potenserende egenskaper for andre anestesimidler, sammen med muligheten for dosereduksjon og dermed reduserte kardiovaskulære bivirkninger, kanskje er blant hovedårsakene til dets anvendelse (Barnett, 2022). UpToDate advarer likevel mot rutinemessig bruk av midazolam til eldre pasienter, nettopp på grunn av den økte faren for POD (Barnett, 2022; Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022).

Det foreligger ikke én enkelt prosedyre for innledning og vedlikehold av anestesi til eldre. Hvilke medikamenter og hvilke doseringer som benyttes er et samspill mellom mange ulike faktorer. Likevel foreligger det generelle anbefalinger om dosejustering og aktsomhet som beskrevet i kapittel 2. I vedlegg 2 presenteres pre-, per- og postoperative medikamentelle intervensjoner. Enkelte faktorer i denne tabellen er potensielt problematiske, og kan påvirke vårt utfall. Eksempelvis overskrider Ishii et al. (2016) anbefalt innledningsdose for propofol og Tang et al. (2014) overskrider anbefalt vedlikeholdsdosering for sevofluran. For høye medikamentdoser kan i stor grad påvirke det kardiovaskulære systemet negativt, og faren for hypotensjon er ikke ubetydelig (Baxter, 2022; Norsk legemiddelhandbok, 2018b). En metastudie av Feng et al. (2020) viste at hypotensjon i seg selv ikke nødvendigvis disponerer for POD eller FNF. Peroperative svingninger i blodtrykk og MAP derimot, var assosiert med en signifikant økt risiko for POD. Overdosering av anestesimedikamenter som krever annen medikamentell intervensjon, slik som noradrenalin, fenylefrin eller efedrin, vil erfaringsmessig kunne bidra til hyppige intraoperative svingninger i MAP- særlig dersom pasienten primært overvåkes med blodtrykksmansjett fremfor arteriekran. Ingen av våre inkluderte studier beskriver perioperativ overvåkning med arteriekran.

### 5.2.2 Verktøy for å måle utfall

Valg av måleverktøy for å måle FNF og POD i studiene kan påvirke resultatet, og et mindre egnet måleverktøy kan svekke validiteten av funnene (Polit & Beck, 2021, s. 154). Fire av de

fem studiene målte utfallet FNF, hvor tre av studiene brukte et sett av nevropsykologiske tester (Geng et al., 2017; Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014). Dette er i tråd med anbefalingene til Evered et al. (2018). F. Ding et al. (2021) derimot, brukte screeningsverktøyet MMSE. MMSE anses være et reliabelt verktøy, da studier har vist at når testen blir utført to eller flere ganger innenfor kort tid, er resultatene sammenlignbare (Mitchell, 2017). Imidlertid betraktes MMSE som mindre sensitivt når det gjelder å oppdage mer subtile kognitive endringer, som eksempelvis FNF (Mitchell, 2017; Monk et al., 2008). Derfor kan MMSE, til tross for å være reliabelt verktøy, føre til mindre valide resultater i denne sammenheng. F. Ding et al. (2021) har dermed vurdert FNF med et sannsynligvis upassende måleverktøy, og det kan ha ført til at utfallet ikke ble oppdaget. Til tross for dette har MMSE blitt brukt mye i klinikk da den er enkel og lite tidkrevende å administrere (Evered et al., 2018; J. Liu et al., 2021).

Tidspunktet for når testene utføres varierer også mellom 1-7 dager postoperativt i de inkluderte studiene. Timingen kan også ha en innvirkning på resultatet (Kong et al., 2022; J. Liu et al., 2021). Evered et al. (2018) påpeker problematikken med å vurdere FNF tidlig postoperativt og før utskriving av sykehus, da det er flere faktorer som kan påvirke testresultatene, som for eksempel smerter og ulike medikamenter. En studie utført av J. Liu et al. (2021), som undersøker bruken av nevropsykologiske tester for å vurdere perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse, fremhever betydningen av tidspunktet for når testingen utføres. Forfatterne viser til at det er ingen anerkjent tidsramme for når testingen bør utføres, men indikerer at nevropsykologiske tester vanligvis gjennomføres den syvende dag postoperativt. Dette sammenfaller med timingen til Y. Li et al. (2021) og Tang et al. (2014), som tester pasientene 7 dager etter kirurgi. Geng et al. (2017) vurderer imidlertid FNF med omfattende nevropsykologiske tester kun første og tredje dag postoperativt. Dersom testene blir utført kort tid etter kirurgi, kan FNF eksempelvis tolkes som POD (J. Liu et al., 2021).

CAM er anvendt som verktøy for å identifisere POD i studien til Ishii et al. (2016), og anses som et sensitivt og reliabelt verktøy (Inouye et al., 1990). Dette er også et verktøy som anvendes i flere store studier (Cao et al., 2023; Evered et al., 2021; Wildes et al., 2019). Likevel, som vi påpeker i RoB-2 vurderingen, er det problematisk at måletidspunkt- og setting ikke er definert i studien. Derfor, til tross for at verktøyet i seg selv er tilstrekkelig sensitivt, kan det være utfordringer i utførelsen som påvirker utfallet.

## 5.3 Drøfting av metode

### 5.3.1 Validitet og reliabilitet

Litteraturen understreker viktigheten av å sikre en transparent og etterprøvbar prosess når det gjelder studieidentifikasjon og utvelgelsesprosessen i en kunnskapsoppsummering (Lasserson et al., 2023; Polit & Beck, 2021, s. 85; Reinart & Jamtvedt, 2010). For å styrke transparens har vi etterstrebet at andre kan repetere våre søk, og bekrefte våre funn. Dette har vi gjort ved å illustrere prosessen gjennom PRISMA-flytskjemaet og en beskrivelse av metoden. I PRISMA flytskjemaet har vi også beskrevet bakgrunn for eksklusjon av studier, noe som gir innsikt i våre beslutninger underveis. For å styrke kunnskapsoppsummeringens reliabilitet, har vi også fulgt Ali og Usman (2018) sin anbefaling om å inkludere vedlegg som beskriver søkene. Da søkeordene må tilpasses de spesifikke databasene, er det også viktig å dokumentere søkeordene fra de ulike databasene. Søkestrategien fra MEDLINE, EMBASE, CINAHL og Cochrane er vedlagt i vedlegg 1.

Vi gjennomførte et omfattende litteratursøk. Begrepene knyttet til perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse er stadig i endring, og det er relativt nylig at *delayed neurocognitive recovery*, (FNF) ble introdusert som et begrep. Dette reflekteres også av våre søk i ulike databaser, der *delayed neurocognitive recovery* ikke har fått tildelt et kontrollert emneord i noen av dem. Det var også få treff på begrepet i tekstord. For å øke validiteten til kunnskapsoppsummeringen har vi derfor brukt flere ulike søkeord, noe som er i tråd med anbefalingene til Lefebvre et al. (2022) i håndboken til Cochrane, spesielt når det gjelder begrep som er vanskelig å definere. Vi har anvendt flere andre begreper relatert til perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse, både kontrollerte emneord og tekstord, for å identifisere relevante artikler. Samtidig erkjenner vi at det er andre søkeord vi også kunne inkludert. Da vi startet og avsluttet søkeprosessen i mars, var vi ikke kjent med begrepet *perioperative neurocognitive disorder*. Søkeordene vi benyttet, foruten FNF og POD, var primært knyttet til begrepet *postoperative cognitive dysfunction*, da dette begrepet hovedsakelig har blitt brukt i forskning for å beskrive kognitiv svekkelse etter kirurgi og anestesi inntil relativt nylig (Evered et al., 2018). Vi gjennomførte imidlertid et nytt søk i november 2023 i EMBASE Ovid og MEDLINE Ovid med begrepet *perioperative neurocognitive disorder*. I EMBASE har ikke begrepet fått tildelt et kontrollert emneord, og det var kun 114 treff på tekstord. I MEDLINE fikk vi 0 treff på både tekstord og kontrollert emneord. Da vi gjorde ett nytt søk på *delayed neurocognitive recovery* i EMBASE, var det

kommet 22 nye treff siden opprinnelig søk, altså en økning på 30 % på kort tid. Dette illustrerer en økt interesse og bruk av begrepet innen forskning.

Videre har vi brukt Rayyan som et verktøy for å identifisere aktuelle studier. Valizadeh et al. (2022) påpeker at Rayyan er et pålitelig verktøy når det gjelder å ekskludere irrelevante studier, men det er ikke like pålitelig for å finne relevante studier. Likevel opplevde vi prosessen med å identifisere studier med Rayyan som oversiktlig, og at verktøyet bidro til å redusere risikoen for å overse aktuelle studier. Dette bidrar også til å styrke validiteten av kunnskapsoppsummeringen vår.

Ifølge håndboken til Cochrane, T. Li et al. (2023), er det avgjørende at minst to uavhengige personer utfører dataekstraksjonen av utfallsdata. Dette fører til redusert risiko for feil og muligheten for at en persons subjektive forståelse kan påvirke hva slags data som ekstraheres, og dermed også resultatene i kunnskapsoppsummeringen (T. Li et al., 2023).

Dataekstraksjonen i denne kunnskapsoppsummeringen er gjort på bakgrunn av skjemaer produsert i fellesskap, hvorav en av oss utførte dataekstraksjonene og den andre gjennomgikk og kvalitetssikret innholdet opp mot de inkluderte studiene. Videre har vi konsekvent dobbelkontrollert all dataekstraksjon og sjekklister, inkludert innholdet i alle tabellene og PRISMA og SWiM sjekklistene. Dette er gjort for å styrke validiteten til kunnskapsoppsummeringen.

Vi har uavhengig av hverandre kvalitetsvurdert studiene med hjelp av både CONSORT og RoB 2, som representerer en styrke. CONSORT sjekklisten, som et tillegg til RoB 2, dekker også aspekter som RoB 2 ikke inkluderer. Aspekter knyttet til studienes eksterne validitet og begrunnelse for utvalgsstørrelse er blant annet faktorer som skal vurderes i denne sjekklisten (Schulz et al., 2010; Steckler & McLeroy, 2008). Ved å ha kvalitetsvurdert studiene med CONSORT, har verktøyet gitt oss en økt innsikt i hva en randomisert studie bør inneholde og beskrive. Dette har bidratt til en bedre forståelse av både begrensingene og styrkene ved de inkluderte studiene. Dette har vært betydningsfullt for å vurdere validiteten til de ulike studiene.

På den andre siden, er det flere begrensinger ved kunnskapsoppsummeringen vår som kan påvirke validiteten av våre funn. Det faktum at fire av de fem studiene vi inkluderte hadde



flere domener med risiko for systematisk skjevhet ved RoB 2 sjekklister kan påvirke validiteten av våre funn. To av studiene fikk høy risiko for systematiske skjevheter (F. Ding et al., 2021; Ishii et al., 2016). Lav metodologisk kvalitet rapporteres også av flere andre metaanalyser og viser til at det bør gjøres flere studier med både et større utvalg og en mer rigid metode som reduserer risikoen for systematiske skjevheter (Y. Ding et al., 2022; Miller et al., 2018; Sun et al., 2019). Vi har heller ikke gjort et uttømmende søk på grunn av masteroppgavens omfang. Ifølge håndboken til Cochrane bør også den publiserte systematiske oversikten være så oppdatert som mulig. Søket bør derfor oppdateres på nytt nærmere publiseringsdato, spesielt hvis det har gått mer enn 12 måneder siden forrige søk, og helst etter 6 måneder (Lefebvre et al., 2022). Det har derimot ikke vært hensiktsmessig for oss å oppdatere søket underveis, gitt vår begrensede tid til både å gjennomføre søket og vurdere mulige relevante studier. Likevel har vi gjennom ikke-systematiske søk identifisert en nylig publisert studie som kunne vært relevant for vår masteroppgave. Studien til Cao et al. (2023) er en multisenterstudie med et stort utvalg som kunne vært aktuell for inklusjon da den også sammenligner propofol og sevofluran hos eldre og undersøker forekomsten av postoperativt delirium.

En annen åpenbar svakhet ved vår kunnskapsoppsummering er funn relatert til POD. Vi har kun identifisert og inkludert én studie som ser på forekomsten av POD (Ishii et al., 2016) med vår setting og populasjon, og har dermed ikke sammenligningsgrunnlag som kan bidra til en klarere konklusjon. Ettersom POD var et av utfallsmålene valgte vi å ikke gå bort fra dette til tross for lite funn. Dette understøttes av metodehåndboken til FHI som vektlegger at utfallsmålene er en del av de forhåndsbestemte seleksjonskriteriene (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Likevel vil vi vektlegge at funnene knyttet til POD er basert på én artikkel, med lite utvalg og svak metodisk kvalitet, og må tolkes i lys av dette.

Våre inklusjons- og eksklusjonskriterier har noen mulige svakheter som kan føre til systematiske skjevheter. Vi ekskluderte blant annet studier med andre språk enn nordisk og engelsk. Dette kan være en svakhet da systematiske skjevheter kan oppstå hvis relevante studier blir oversatt (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Grå litteratur ble og også ekskludert. Ideelt sett bør søket inkludere grå litteratur for å være så omfattende som mulig og redusere risikoen for systematiske skjevheter (Lefebvre et al., 2022). Dette har

likevel vært en avveining vi måtte gjøre da grå litteratur er tidkrevende å gjennomgå og vurdere.

I ettertid kan det argumenteres for at kriteriene for valg av måleverktøy for å vurdere FNF burde vært strengere i denne kunnskapsoppsummeringen. MMSE, til tross for å være et hyppig anvendt verktøy i klinisk praksis for å evaluere kognitiv svikt, er mindre egnet til å identifisere mildere kognitive endringer som FNF kan innebære (Evered et al., 2018; Mitchell, 2017; Schaefer et al., 2023). Dermed kan det være at inklusjon av studier som kun anvendte omfattende testmetoder, som nevropsykologisk testing, ville gitt en mer nøyaktig indikasjon på slike endringer. Likevel valgte vi å ikke ekskludere MMSE innledningsvis da vi ønsket en bred tilnærming til temaet, og da det fortsatt ikke foreligger en klar konsensus om hvilken konkrete tester som bør anvendes for å vurdere FNF (Evered et al., 2018).

Vi har ekskludert studier som inkluderte pasienter med kjent demens, men en svakhet ved vår kunnskapsoppsummering er vår mangel på krav til preoperativ kognitiv screening i studiene. Fire av fem studier har utført en slik screening, men Ishii et al. (2016) beskriver imidlertid ikke om de har utført dette. Til tross for demens som eksklusjonskriterium i Ishii et al. (2016) sin studie, er det derfor mulig at noen av deltakerne i studien hadde demens som enda ikke hadde blitt anerkjent eller diagnostisert. Ved å utelate en preoperativ screening er det dermed en risiko for at dette ikke blir identifisert (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Å vurdere deltakerne med et screeningverktøy preoperativt er også av betydning med tanke på prinsippet om informert samtykke. Dette prinsippet er spesielt viktig med tanke på særlig sårbare grupper som kan være ute av stand til å gi informert samtykke, slik som personer med demens (WMA, 2013).

Systemisk inflammatorisk respons er ansett som en mulig årsak til FNF og POD (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). En systematisk oversikt beskriver at inflammasjonen relatert til kirurgi øker proporsjonalt i samsvar med størrelsen på kirurgien (Watt et al., 2015). Flere studier har også påpekt at laparotomi fører til en økt inflammatorisk respons sammenlignet med laparoskopi (Atabekoglu et al., 2004; Watt et al., 2015; Yue et al., 2009). Tiden pasienten er i anestesi vil være tilsvarende lengre ved større kirurgi, og en studie av Ravi et al. (2019) viser at både forlenget kirurgi- og anestestid var assosiert med økt risiko for POD. Forekomsten av POD økte med 6 % for hver økning på 30 minutter i operasjonstiden (Ravi et

al., 2019). Studiene til Y. Li et al. (2021) og Ishii et al. (2016) inkluderte pasienter som gjennomgikk stor abdominal kirurgi, med gjennomsnittlig anestesitid på 4-4,5 timer. På den andre siden inkluderte studien til Geng et al. (2017) pasienter som skulle til cholecystectomi hvor gjennomsnittlig anestesitid var 1,2 timer. Slike forskjeller i type kirurgi og anestesitid kan derfor påvirke graden av inflammasjon, og dermed også muligens utfallet av FNF og POD. Vår avgrensning differensierer ikke innenfor abdominalkirurgi, og både laparotomi og laparoskopi ble inkludert. Vi ser i ettertid at avgrensningen kunne vært ytterligere snevret inn, for på den måten å inkludere kirurgi som er mer heterogen i omfang og graden av inflammasjon. Vi ser likevel at mye primærforskning innen dette temaet opererer med samme avgrensning som oss, og det kunne blitt utfordrende å finne studier som møtte disse smale inklusjonskriteriene. På tross av dette, og i lys av drøftingen i punkt 5.1.3., mener vi laparotomi og laparoskopi med fordel kan studeres separat i fremtidig forskning for å utelukke systematiske feil på grunnlag av ulikt omfang av den systemiske inflammatoriske responsen. Ulik kirurgi- og anestesitid som kan påvirke heterogeniteten på tvers av de inkluderte studiene kan være problematisk for kunnskapsoppsummeringens eksterne validitet, og bør derfor tas hensyn til ved tolkningen av våre funn.

Valg av kunnskapsoppsummering med systematisk litteraturgjennomgang som metode ble tatt på bakgrunn av problemstilling og hensikt, og kombinert med et mål om å komme med anbefalinger for klinisk praksis. Dette er i tråd med metodehåndboken til FHI om hva formålet med en kunnskapsoppsummering er (Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet, 2018). Vår problemstilling hadde et klart formulert spørsmål om effekt av tiltak, som gjorde at vi kun inkluderte RCTer. Likevel ser vi at det er behov for flere RCTer med en metode som minimerer risiko for systematiske skjevheter, i tillegg til et større og mer representativt utvalg. For oss var det ikke gjennomførbart å utføre forskning i stor skala i form av en RCT på grunn av begrenset kunnskap, tid, og krav til masteroppgavens omfang. Videre ville vi ikke i like stor grad kunne kommet med anbefalinger for klinisk praksis, som var det overordnede målet med masteroppgaven. Å identifisere begrensninger med inkluderte studier kan også være et viktig aspekt ved systematiske oversikter, da dette kan gi verdifull informasjon ved fremtidige studier (Lasserson et al., 2023).

### 5.3.2 Narrativ syntese

En kunnskapsoppsummering med narrativ syntese kan potensielt ha flere begrensninger. Det kan være manglende sammenhenger mellom dataene fra de inkluderte studiene, og det som blir presentert som funnene i kunnskapsoppsummeringen (Campbell et al., 2020). Videre beskriver Campbell et al. (2020) at kravene til en transparent rapportering kan være svekket ved narrativ syntese. På grunn av både masteroppgavens omfang og stor heterogenitet blant de inkluderte studiene har vi gjort en narrativ syntese fremfor en metaanalyse. De inkluderte studiene er heterogene når det gjelder måleverktøy, kirurgi- og anestesitid, medikamentelle protokoller og tidspunkt for vurdering av utfallsmålet. De inkluderte studiene er derfor for heterogene til å utføre en metaanalyse. Vi innser samtidig begrensningene med en narrativ syntese. Likevel, en styrke ved vårt arbeid er at vi har brukt SWiM retningslinjene. Et av punktene i retningslinjene omhandlet undersøkelse av heterogenitet. I henhold til SWiM sine anbefalinger, kan en slik tabell inneholde detaljer om populasjon, disponerende faktorer og kontekstuelle forhold (Campbell et al., 2020). Vedlegg 2 og 3 er tabeller som illustrer ulike faktorer som kan påvirke utfallet, blant annet medikamentelle intervensjoner, utdanningsnivå og anestesitid. Ved å illustrere heterogenitet gjennom tabellene, har vi også klart å fremheve forskjellene blant studiene når det gjelder valg av måleverktøy, ulike medikamentelle protokoller, utdanningsnivå og anestesitid. Alle disse faktorene kan påvirke utfallet, og har bidratt til en grundigere drøfting av funnene. Vi har anvendt SWiM-retningslinjene i et forsøk på å styrke validitet og øke transparens i vår kunnskapsoppsummering.

Siden studiene inkluderte pasienter over 60 år, er det en stor aldersvariasjon blant deltakerne. Det er en betydelig forskjell innenfor aldersgruppen over 60 år, og alder er en av de fremste selvstendige risikofaktorene for utviklingen av perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse, hvor risikoen øker med alderen (Barnett, 2022; Evered et al., 2018; Moller et al., 1998; Monk et al., 2008). Moller et al. (1998) har undersøkt hvorvidt alder kan være en risikofaktor for FNF. Deres funn viste en forekomst av FNF på 7% i aldersgruppen 60-69, mens forekomsten var doblet hos de over 70 år (Moller et al 1998). Dersom vi hadde gjort en metaanalyse, hadde vi hatt muligheten til å utføre en subgruppeanalyse for å undersøke eventuelle forskjeller mellom ulike aldersgrupper (Deeks et al., 2022). Dette kunne gitt innsikt i en spesifikk aldersgruppe. For eksempel om de over 70 år kunne hatt mer nytte av en intervensjon sammenlignet med de i aldersgruppen 60-69 år.

### 5.3.3 Ekstern validitet

Samtlige av studiene som ble inkludert i vår kunnskapsoppsummering er fra asiatiske land, med fire studier fra Kina og en fra Japan. Det kan være demografiske forskjeller knyttet til at hovedparten av studiene er fra Kina, noe som kan redusere generaliserbarheten til vår populasjon. Forventet levetid er for eksempel flere år lavere i Kina enn i Norge, og dette kan være en faktor som kan bidra til å påvirke den eksterne validiteten (United Nations Population Division, 2022). Flere studier viser også at det er en sammenheng mellom utdanningsnivå og forekomst av perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse (Moller et al., 1998; Monk et al., 2008; Rasmussen, 2006). Resultater fra studier viser at pasienter med høyere utdanning har en lavere risiko for å utvikle kognitiv svekkelse en uke postoperativt, og at høyere utdanning dermed assosieres med bedre postoperative, kognitive utfall (Evered et al., 2018; Monk et al., 2008). I tre av de fem inkluderte studiene ble utdanningsnivået beskrevet i tabeller som en del av deltakerens karakteristikker (Geng et al., 2017; Y. Li et al., 2021; Tang et al., 2014). I Geng et al. (2017) sin studie hadde 65 % av deltakerne utdanning som tilsvarer den obligatoriske grunnskoleutdanningen eller lavere, mens 10 % hadde ingen utdanning. Geng et al. (2017) undersøkte også sammenhengen mellom FNF og utdanningsnivå, og fant en negativ assosiasjon med utdanningsnivå og forekomsten av FNF. I Y. Li et al. (2021) sin studie hadde over 55 % utdanning som tilsvarer grunnutdanning eller lavere, og kun 4 -7 % hadde høyere utdanning. Tang et al. (2014) beskriver at over 80 % av deltakerne hadde mindre enn 6 års utdanning. I Norge, hvor 36,9% har fullført høyere utdanning og 81% har fullført videregående skole, har vi dermed et annet utdanningsnivå enn det studiene beskriver (SSB, u.å.). Siden lavt utdanningsnivå i studiene assosieres med økt risiko for utvikling av FNF, kan dermed dette aspektet påvirke overførbarheten av funnene til vår kultur og populasjon.

Studier med liten utvalgsstørrelse kan svekke den eksterne validiteten til en studien (Polit & Beck, 2021, s 273). Av de fem studiene hadde en av studiene 59 deltagere (Ishii et al., 2016), mens to hadde mellom 130 og 150 deltagere (F. Ding et al., 2021; Geng et al., 2017). Studien til Geng et al. (2017) beskriver også at utvalgsstørrelsen var begrenset og kun utført på et sykehus, og det er derfor mulig at funnene ikke er generaliserbare for andre populasjoner. De to øvrige studiene var på den andre siden en multisenterstudie med over 500 deltagere (Y. Li et al., 2021), og en studie med 220 deltagere (Tang et al., 2014). En metaanalyse av Dechartres et al. (2013) har konkludert med at mindre kliniske studier kan overvurdere

behandlingseffekten sammenlignet med større studier. Polit og Beck (2021, s. 273-274) påpeker også betydningen av at karakteristikkene til utvalget bør beskrives, særlig med tanke på overførbarheten av studiens funn. Ishii et al. (2016) har ikke beskrevet karakteristikkene ved utvalget adekvat, og det blir da vanskelig for oss å vurdere om populasjonen i utvalget i denne studien er relevant for vår populasjon. Betydningen av å ta hensyn til utvalgsstørrelse og karakteristikkene til utvalget i de ulike studiene er derfor viktig i vurderingen av hvorvidt vi kan generalisere funnene.

En styrkeberegning er anbefalt å gjøre i en studie, og innebærer at det på forhånd estimeres hvor stort utvalg som er nødvendig. (Polit & Beck, 2021, s. 403). Hensikten med en styrkeberegning er å redusere risikoen for type II feil. Type II feil innebærer at en studie konkluderer med en ikke-signifikant effekt til tross for at det faktisk er en effekt (Polit & Beck, 2021, s. 403 og 806). I følge Polit og Beck (2021, s. 403) er det å bruke en styrke på 80 % relativt standard, og det vil da være en 20 % risiko for at det oppstår en type II feil. Mangelen på styrkeberegning i en studie kan svekke validiteten til studienes funn og konklusjon (Polit & Beck, 2021, s. 403). Studiene til F. Ding et al. (2021) og Ishii et al. (2016) beskriver ikke om det er utført en styrkeberegning og begge studiene kjennetegnes ved relativt små utvalg. Da disse to studiene heller ikke rettferdiggjør utvalgsstørrelsen, som er en klar anbefaling i CONSORT- retningslinjene, er dette noe som svekker validiteten til Ishii et al. (2016) og F. Ding et al. (2021) sine studier. Tang et al. (2014) og Geng et al. (2017) utførte derimot styrkeberegninger i sine studier, med henholdsvis 85% og 80 % styrke. Begge studiene estimerte utvalget basert på resultatene fra pilotstudier. Lie et al (2021) har også gjennomført en styrkeberegning. De beskriver imidlertid at de endte opp med et mindre utvalg enn tilsiktet, noe de adresserer som en begrensning ved deres studie.

#### 5.4 Implikasjoner for fremtidig forskning og klinisk praksis

Vi har kun identifisert én multisenterstudie (Y. Li et al., 2021) som omhandler vårt forskningsspørsmål, og det understreker behovet for flere studier med større utvalg. Dette vil ikke bare styrke generaliserbarheten av funnene, men også sikre valide resultater som kan danne grunnlag for praktiske retningslinjer. En interessant observasjon fra studien til Tang et al. (2014) er de betydelige forskjellene som ble observert innenfor ulike aldersgrupper. Dette støtter tidligere funn som indikerer at alder i seg selv utgjør en selvstendig risikofaktor for

POD og FNF (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Andre relevante variabler som bør inkluderes i subgruppeanalysene er preoperativ kognitiv status, anestestid, og postoperativ smerte, blant annet. For å ta hensyn til slike variabler, er det hensiktsmessig med større grad av homogenitet på tvers av studiene som muliggjør større metaanalyser med subgruppeanalyser. Den store variasjonen i bruken av ulike testbatterier, tidspunkter for testing, medikamentelle protokoller, og metoder for vurdering og dokumentasjon av postoperativ smerte gjør det utfordrende å anvende materialet vi har for metaanalyse.

I tillegg til dette ser vi et behov for studier som bedre reflekterer vår spesifikke populasjon, spesielt med tanke på utdanningsnivå. En av våre inkluderte studier fant en signifikant sammenheng mellom lavt utdanningsnivå og forekomst av FNF (Geng et al., 2017). Dette understøttes i stor grad av UpToDate som beskriver lavere utdanning som en selvstendig risikofaktor for perioperative nevrokognitive forstyrrelser (Mahanna-Gabrielli & Eckenhoff, 2022). Vi har tidligere vist til at utdanningsnivået i de inkluderte studiene ikke er representative for norske forhold, og derfor bør fremtidig forskning ta hensyn til denne faktoren for å kunne gi mer relevante resultater. Til slutt, for å gjøre forskningen på dette området mer sammenlignbar, er det nødvendig med en standardisering av begreper og enighet om hvilke tester som skal brukes for å identifisere de ulike tilstandene. Dette vil bidra til å etablere en enhetlig tilnærming til diagnostisering og evaluering av perioperativ nevrokognitiv forstyrrelse. Vi ønsker å henvise til Evered et al. (2018), og oppfordrer til å bruke begrepene slik de defineres her.

Insentivet for å ha en helhetlig tilnærming til det anestesilogiske forløpet i den eldre populasjonen bør være å fremme helse og forhindre unødig lidelse. I denne kunnskapsoppsummeringen har vi vist til en rekke variabler når det gjelder utvikling og forekomst av POD og FNF. Dette fagfeltet er i stadig utvikling, og ny og mer målrettet forskning publiseres jevnlig. Vi vil oppfordre anestesisykepleiere og deres faggrupper å ha en aktiv og kunnskapsbasert tilnærming til dette temaet. I tråd med anbefalinger fra ASA-gruppens *Perioperative Brain Health Initiative* håper vi at det også i Norge vil være et økt fokus, særlig på preoperativ kognitiv screening av eldre kirurgiske pasienter, i årene som kommer (ASA, 2023). Dette vil gi verdifull informasjon til anestesisykepleieren om den enkelte pasient, men vil også på et overordnet plan bidra til økt oppmerksomhet på perioperative nevrokognitive forstyrrelser. På bakgrunn av funn i denne

kunnskapsoppsummeringen kan vi ikke komme med klare anbefalinger for klinisk praksis om hvorvidt propofol eller sevofluran er å foretrekke som anestesimedikament for å redusere forekomsten av POD og FNF blant eldre, abdominalkirurgiske pasienter.



## 6 Konklusjon

Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen var å sammenligne anestesimedikamentene propofol og sevofluran for å undersøke hvilket som var best egnet for å redusere forekomsten av postoperativt delirium og forsinket nevrokognitiv funksjon hos eldre pasienter ved abdominalkirurgi. Funnene var delvis motstridende, hvor tre studier konkluderte med signifikante funn i favør av propofol, og to studier fant ingen signifikant forskjell. Dette antyder at propofol, sammenlignet med sevofluran, kan gi redusert forekomst av både postoperativt delirium og forsinket nevrokognitiv funksjon. Vi kan likevel ikke konkludere med hvilket av disse anestesimedikamentene som er best egnet for å redusere forekomsten av forsinket nevrokognitiv funksjon og postoperativt delirium hos eldre ved abdominalkirurgi. Bakgrunn for dette er heterogenitet og høy risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. Det var små utvalgsstørrelser, ulik bruk av måleverktøy og -tidspunkt, og ulike medikamentelle protokoller.

Fremtidig forskning på dette feltet bør ha som mål å inkludere større og mer representative utvalg, minimere risiko for systematisk skjevhet og arbeide for en standardisert tilnærming til diagnostikk og evaluering. Dette vil være avgjørende for å forbedre vår forståelse av postoperativt delirium og forsinket nevrokognitiv funksjon, og å utvikle effektive og målrettede retningslinjer for forebygging og behandling.

## 7 Referanser

- Alhayyan, A., McSorley, S., Roxburgh, C., Kearns, R., Horgan, P. & McMillan, D. (2020). The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery Open Science*, 2(1), 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>
- Ali, N. B. & Usman, M. (2018). Reliability of search in systematic reviews: Towards a quality assessment framework for the automated-search strategy. *Information and Software Technology*, 99, 133-147. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.infsof.2018.02.002>
- American Society of Anesthesiologists. (2020, 13. desember). *Statement on ASA Physical Status Classification System*. Hentet 1. september 2023 fra <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
- American Society of Anesthesiologists. (2023). *What is the Perioperative Brain Health Initiative?* Hentet 25. september 2023 fra <https://www.asahq.org/brainhealthinitiative/about>
- Anestesisykepleierne NSF. (2022, september). *Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere*. Anestesisykepleierne NSF: Norsk Sykepleierforbund. Hentet 3. oktober 2023 fra <https://www.nsf.no/sites/default/files/2022-09/Grunnlagsdokument%20for%20anestesisykepleiere%203.utgave%202022.pdf>
- Atabekoglu, C., Sönmezer, M., Güngör, M., Aytaç, R., Ortaç, F. & Unlü, C. (2004). Tissue trauma in abdominal and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 11(4), 467-472. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60077-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60077-1)
- Athanassoglou, V., Cozowicz, C., Zhong, H., Illescas, A., Poeran, J., Liu, J., Poultsides, L. & Memtsoudis, S. G. (2022). Association of perioperative midazolam use and complications: A population-based analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 47(4), 228-233. <https://doi.org/10.1136/rapm-2021-102989>
- Barnett, S. (2022). Anesthesia for the older adult. I N. A. Nussmeier (Red.), *UpToDate*. Hentet 10. oktober 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-the-older-adult?search=anesthesia%20for%20the%20older%20adult&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-the-older-adult?search=anesthesia%20for%20the%20older%20adult&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Barreto Chang, O. L. & Maze, M. (2022). Defining the role of Interleukin-6 for the development of perioperative neurocognitive disorders: Evidence from clinical and preclinical studies. *Frontiers in Aging Neuroscience* 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1097606>

- Baxter. (2022, 18. februar). Sevoflurane Baxter. I *Felleskatalogen*.  
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/sevofluran-baxter-baxter-563878>
- Becher, R. D., Vander Wyk, B., Leo-Summers, L., Desai, M., Gill, T. (2023). The Incidence and Cumulative Risk of Major Surgery in Older Persons in the United States. *Annals of Surgery*, 227(1), 87-92. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005077
- Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D. H. J., Mazzola, P., Turco, R., Gentile, S., Ryan, T., Cash, H., Guerini, F., Torpilliesi, T., Del Santo, F., Trabucchi, M., Annoni, G. & MacLulich, A. M. J. (2014). Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age and Ageing*, 43(4), 496-502. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu021>
- Berger, M., Schenning, K. J., Brown, C. H. I., Deiner, S. G., Whittington, R. A., Eckenhoff, R. G. (2018). Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesthesia & Analgesia*, 127(6), 1406-1413. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003841>
- Borchers, F., Spies, C. D., Feinkohl, I., Brockhaus, W. R., Kraft, A., Kozma, P., Fislage, M., Kühn, S., Ionescu, C., Speidel, S., Hadzidiakos, D., Veldhuijzen, D. S., Yürek, F., Evered, L. A. & Ottens, T. H. (2021). Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 126(6), 1119-1127. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.01.035>
- Boutron, I., Page, M. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Lundh, A. & Hróbjartsson, A. (2023, august). Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, M. J., & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. Cochrane.  
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-07>
- British Geriatrics Society & Centre for Perioperative Care. (2021). *Guideline for perioperative care for people living with frailty undergoing elective and emergency surgery*. Centre for Perioperative Care. Hentet 30. oktober 2023 fra  
<https://cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2021-09/CPOC-BGS-Frailty-Guideline-2021.pdf>
- Campbell, M., McKenzie, J. E., Sowden, A., Katikireddi, S. V., Brennan, S. E., Ellis, S., Hartmann-Boyce, J., Ryan, R., Shepperd, S., Thomas, J., Welch, V. & Thomson, H. (2020). Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *The BMJ*, 368, 16890. <https://doi.org/10.1136/bmj.16890>
- Cao, S. J., Zhang, Y., Zhang, Y. X., Zhao, W., Pan, L. H., Sun, X. D., Jia, Z., Ouyang, W., Ye, Q. S., Zhang, F. X., Guo, Y. Q., Ai, Y. Q., Zhao, B. J., Yu, J. B., Liu, Z. H., Yin, N., Li, X. Y., Ma, J. H., Li, H. J., ... Wang, D. X. (2023). Delirium in older patients given propofol or sevoflurane anaesthesia for major cancer surgery: a multicentre randomised trial. *British Journal of Anaesthesia*, 131(2), 253-265.

<https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.04.024>

- Chen, C. C., Li, H. C., Liang, J. T., Lai, I. R., Purnomo, J. D. T., Yang, Y. T., Lin, B. R., Huang, J., Yang, C. Y., Tien, Y. W., Chen, C. N., Lin, M. T., Huang, G. H. & Inouye, S. K. (2017). Effect of a Modified Hospital Elder Life Program on Delirium and Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 152(9), 827-834. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1083>
- De, J. & Wand, A. P. (2015). Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist*, 55(6), 1079-1099. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv100>
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2019). *Generelle forskningsetiske retningslinjer*. Hentet 7. september 2023 fra <https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/>
- Dechartres, A., Trinquart, L., Boutron, I. & Ravaud, P. (2013). Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *The BMJ* 346. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2304>
- Deeks, J. J., Higgins, J. P. T. & Altman, D. G. (2022, februar). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, . & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
- Den norske legeforening. (2012, 2. februar). *Helsinkideklarasjonen*. <https://www.legeforeningen.no/fag/forskning/helsinkideklarasjonen/>
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1), 109-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109>
- Ding, F., Wang, X., Zhang, L., Li, J., Liu, F. & Wang, L. (2021). Effect of propofol-based total intravenous anaesthesia on postoperative cognitive function and sleep quality in elderly patients. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7). <https://doi.org/10.1111/ijcp.14266>
- Ding, Y., Yu, J., Cui, F. & Li, J. (2022). Comparison of Intravenous and Inhalational Anesthetic on Postoperative Cognitive Outcomes in Elderly Patients Undergoing Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 37(5), 683-690. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2021.11.017>
- Direktoratet for høgare utdanning og kompetanse. (u.å.). *Register over vitenskapelige publiseringsskanaler*. Hentet 15. april 2023 fra <https://kanalregister.hkdir.no/publiseringsskanaler/Forside>
- Duan, X., Coburn, M., Rossaint, R., Sanders, R. D., Waesberghe, J. V. & Kowark, A. (2018). Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials.

- British Journal of Anaesthesia*, 121(2), 384-397.  
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.046>
- Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R. P. & Dittus, R. (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703-2710.  
<https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
- Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B. & Maruff, P. (2011). Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*, 112(5), 1179-1185. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318215217e>
- Evered, L., Silbert, B., Knopman, D. S., Scott, D. A., DeKosky, S. T., Rasmussen, L. S., Oh, E. S., Crosby, G., Berger, M. & Eckenhoff, R. G. (2018). Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology*, 129(5), 872-879. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002334>
- Evered, L., Chan, M. T. V., Han, R., Chu, M. H. M., Cheng, B. P., Scott, D. A., Pryor, K. O., Sessler, D. I., Veselis, R., Frampton, C., Sumner, M., Ayeni, A., Myles, P. S., Campbell, D., Leslie, K. & Short, T. G. (2021). Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*, 127(5), 704-712. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.07.021>
- Feng, X., Hu, J., Hua, F., Zhang, J., Zhang, L. & Xu, G. (2020). The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology*, 20(1), 193.  
<https://doi.org/10.1186/s12871-020-01097-5>
- Folino T. B, Muco, E. & Safadi A. O. (2023). *Propofol*. National Library of Medicine. Hentet 30. oktober 2023 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/>
- Forsberg, C. & Wengström, Y. (2015). *Att göra systematiska litteraturstudier : värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (4. utg.). Natur & kultur.
- Fossheim, H. J. (2015). *Samtykke*. De nasjonale forskningsetiske komiteene. Hentet 20. oktober 2023 fra <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/personvern/samtykke/>
- Francis, J. & Young, B. (2022, 18. juli). Diagnosis of delirium and confusional states. I J. L. Wilterdink (Red.). *UpToDate*. Hentet 15. september 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-delirium-and-confusional-states?search=delirium%20in%20elderly&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-delirium-and-confusional-states?search=delirium%20in%20elderly&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Geng, Y. J., Wu, Q. H. & Zhang, R. Q. (2017). Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 38, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.02.007>

- Gerd, R. B. (2022). Interleukin 6 inhibitors: Biology, principles of use, and adverse effects. I C. Siobhan. (Red.), *UpToDate*. Hentet 10. oktober 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/interleukin-6-inhibitors-biology-principles-of-use-and-adverse-effects?search=interleukin%206&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/interleukin-6-inhibitors-biology-principles-of-use-and-adverse-effects?search=interleukin%206&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Gleditsh, R. F. (2020). *Et historisk skifte: Snart flere eldre enn barn og unge*. Statistisk sentralbyrå. <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/et-historisk-skifte-flere-eldre-enn>
- Hays, S. R. (2022). Inhalation anesthetic agents: Clinical effects and uses. I N. A. Nussmeier (Red.), *UpToDate*. Hentet 25. oktober 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/inhalation-anesthetic-agents-clinical-effects-and-uses?sectionName=Sevoflurane&search=sevoflurane&topicRef=96308&anchor=H670378431&source=see\\_link#](https://www.uptodate.com/contents/inhalation-anesthetic-agents-clinical-effects-and-uses?sectionName=Sevoflurane&search=sevoflurane&topicRef=96308&anchor=H670378431&source=see_link#)
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2020-2023). *Nasjonal helse- og sykehusplan 2020-2023*. Regjeringen. Hentet 9. oktober 2023 fra <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-helse--og-sykehusplan-2020-2023/id2679013/?ch=1>
- Helsebiblioteket. (2016, 3. juni). *PICO*. Hentet 22. juni 2023 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Helsebiblioteket. (2018, 19. februar). «*MeSH på norsk*» i *Helsebiblioteket – verktøy for gode søkeord og treffsikre artikkelsøk*. Hentet 1. juni 2023 fra <https://www.helsebiblioteket.no/legemidler/aktuelt/mesh-pa-norsk-i-helsebiblioteket-verktoy-for-gode-sokeord-og-treffsikre-artikkelsok>
- Helsebiblioteket. (2021). *Kunnskapsbasert praksis*. Hentet 12. oktober 2023 fra <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#kunnskapsbasert-praksis>
- Helsebiblioteket. (u.å.). *UpToDate*. Hentet 4. oktober 2023 fra <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/lenker/oppslagsverk/internasjonale-oppslagsverk/uptodate>
- Helsedirektoratet. (2019-2023). *Nasjonal handlingsplan for pasientsikkerhet og kvalitetsforbedring 2019-2023*. [https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/ledelse-og-kvalitetsforbedring-i-helse-og-omsorgstjenesten/Nasjonal%20handlingsplan%20for%20pasientsikkerhet%20og%20kvalitetsforbedring%202019-2023.pdf/\\_attachment/inline/79c83e08-c6ef-4adc-a29a-4de1fc1fc0ef:94a7c49bf505dd36d59d9bf3de16769bad6c32d5/Nasjonal%20handlingsplan%20for%20pasientsikkerhet%20og%20kvalitetsforbedring%202019-2023.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/ledelse-og-kvalitetsforbedring-i-helse-og-omsorgstjenesten/Nasjonal%20handlingsplan%20for%20pasientsikkerhet%20og%20kvalitetsforbedring%202019-2023.pdf/_attachment/inline/79c83e08-c6ef-4adc-a29a-4de1fc1fc0ef:94a7c49bf505dd36d59d9bf3de16769bad6c32d5/Nasjonal%20handlingsplan%20for%20pasientsikkerhet%20og%20kvalitetsforbedring%202019-2023.pdf)
- Helsedirektoratet. (2021, 26. mai). *Utdanning, forskning og kompetanseutvikling*. I Trygge Hender 24-7, Helsedirektoratet. <https://www.itryggehender24-7.no/om-i-tryggehender-24-7/aktorer-roller-og-ansvar/utdanning-forskning-og-kompetanseutvikling>

- Helsedirektoratet. (u.å.). *I trygge hender 24-7*. Hentet 20 oktober 2023 fra <https://www.itryggehender24-7.no>
- Helsepersonelloven. (1999). *Lov om helsepersonell* (LOV-1999-07-02-64). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64?q=helsepersonelloven>
- Hirsch, J., DePalma, G., Tsai, T. T., Sands, L. P. & Leung, J. M. (2015). Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 115(3), 418-426. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu458>
- Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P. & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941-948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Ishii, K., Makita, T., Yamashita, H., Matsunaga, S., Akiyama, D., Toba, K., Hara, K., Sumikawa, K. & Hara, T. (2016). Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with sevoflurane anesthesia in elderly patients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 33, 428-431. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.04.043>
- Jamtvedt, G. (2013). Systematiske oversikter om effekt av tiltak. *Norsk Epidemiologi*, 23(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.5324/nje.v23i2.1632>
- Kahl, U., Callsen, S., Beck, S., Pinnschmidt, H., von Breunig, F., Haese, A., Graefen, M., Zöllner, C. & Fischer, M. (2021). Health-related quality of life and self-reported cognitive function in patients with delayed neurocognitive recovery after radical prostatectomy: a prospective follow-up study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01705-z>
- Kong, H., Xu, L. M. & Wang, D. X. (2022). Perioperative neurocognitive disorders: A narrative review focusing on diagnosis, prevention, and treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(8), 1147-1167. <https://doi.org/10.1111/cns.13873>
- Kvarnström, A. L., Sarbinowski, R. T., Bengtson, J. P., Jacobsson, L. M. & Bengtsson, A. L. (2012). Complement Activation and Interleukin Response in Major Abdominal Surgery. *Scandinavian Journal of Immunology*, 75(5), 510-516. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02672.x>
- Lasserson, T. J., Thomas, J. & Higgins, J. P. T. (2023, august). Chapter 1: Starting a review. . I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-01>
- Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Featherstone, R., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M. I., Noel-Storr, A., Paynter, R., Rader, T., Thomas, J. & Wieland, L. S. (2022, oktober). Chapter 4: Searching for and selecting studies. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3*. Cochrane.

<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>

- Leonardsen, A.-C. L. (2021). Anestesi til gamle pasienter. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 297-303). Cappelen Damm
- Li, T., Higgins, J. P. T. & Deeks, J. J. (2023, oktober). Chapter 5: Collecting data. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. r. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. Cochrane. [https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05#\\_Ref502666615](https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05#_Ref502666615)
- Li, W. X., Luo, R. Y., Chen, C., Li, X., Ao, J. S., Liu, Y. & Yin, Y. Q. (2019). Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chinese Medicine (English)*, 132(4), 437-445. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000098>
- Li, Y., Chen, D., Wang, H., Wang, Z., Song, F., Li, H., Ling, L., Shen, Z., Hu, C., Peng, J., Li, W., Xing, W., Pan, J., Liang, H., Zhou, Q., Cai, J., He, Z., Peng, S., Zeng, W. & Zuo, Z. (2021). Intravenous versus Volatile Anesthetic Effects on Postoperative Cognition in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery. *Anesthesiology*, 134(3), 381-394. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003680>
- Liu, B., Huang, D., Guo, Y., Sun, X., Chen, C., Zhai, X., Jin, X., Zhu, H., Li, P. & Yu, W. (2022). Recent advances and perspectives of postoperative neurological disorders in the elderly surgical patients. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(4), 470-483. <https://doi.org/10.1111/cns.13763>
- Liu, J., Huang, K., Zhu, B., Zhou, B., Ahmad Harb, A. K., Liu, L. & Wu, X. (2021). Neuropsychological Tests in Post-operative Cognitive Dysfunction: Methods and Applications. *Frontiers in Psychology*, 12, 684307. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.684307>
- Mahanna-Gabrielli, E. & Eckenhoff, R. G. (2022, 15. desember). Perioperative neurocognitive disorders in adults: Risk factors and mitigation strategies. I N. A. Nussmeier (Red.), *UpToDate*. Hentet 8. september 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/perioperative-neurocognitive-disorders-in-adults-risk-factors-and-mitigation-strategies?search=postoperative%20delirium&source=search\\_result&selectedTitle=1~54&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/perioperative-neurocognitive-disorders-in-adults-risk-factors-and-mitigation-strategies?search=postoperative%20delirium&source=search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=default&display_rank=1)
- Maldonado, J. R., Wysong, A., van der Starre, P. J. A., Block, T., Miller, C. & Reitz, B. A. (2009). Dexmedetomidine and the Reduction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery. *Psychosomatics*, 50(3), 206-217. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.206>
- McKenzie, J. E. & Brennan, S. E. (2023, august). Chapter 12: Synthesizing and presenting findings using other methods. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-12>



- McKenzie, J. E., Brennan, S. E., Ryan, R. E., Thomson, H. J., Johnston, R. V. & Thomas, J. (2023, august). Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, ., M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-03>
- McMaster University Health Sciences Library. (2022). *Resources for Evidence-Based Practice: The 6S Pyramid*. McMaster University. Hentet 5. august 2023 fra <https://hslmcmaster.libguides.com/c.php?g=306765&p=2044794>
- Mendez, M. F. (2023). Mental status scales to evaluate cognition. I S. T. DeKosky (Red.), *UpToDate*. Hentet 20. juli 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/mental-status-scales-to-evaluate-cognition?search=mmse&source=search\\_result&selectedTitle=1~68&usage\\_type=default&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/mental-status-scales-to-evaluate-cognition?search=mmse&source=search_result&selectedTitle=1~68&usage_type=default&display_rank=1#)
- Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Schofield-Robinson, O. J., Shelton, C. L., Alderson, P. & Smith, A. F. (2018). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2>
- Mitchell, A. J. (2017). The Mini-Mental State Examination (MMSE): Update on Its Diagnostic Accuracy and Clinical Utility for Cognitive Disorders. I A. J. Larner (Red.), *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach* (s. 37-48). Springer International. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9_3)
- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C. D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P. M., Kristensen, P. A., Biedler, A., van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J. H., Beneken, J. E. & Gravenstein, J. S. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351(9106), 857-861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0)
- Monk, T. G., Weldon, B. C., Garvan, C. W., Dede, D. E., van der Aa, M. T., Heilman, K. M. & Gravenstein, J. S. (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108(1), 18-30. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>
- Mossie, A., Regasa, T., Neme, D., Awoke, Z., Zemedkun, A. & Hailu, S. (2022). Evidence-Based Guideline on Management of Postoperative Delirium in Older People for Low Resource Setting: Systematic Review Article. *International Journal of General Medicine*, 15, 4053-4065. <https://doi.org/10.2147/ijgm.S349232>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2023, 18. januar). *Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care*. Hentet 1. november 2023 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103/chapter/Recommendations#assessment->

and-diagnosis

- National Institute for Health and Care Research. (u.å.). PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. Hentet 8. september 2023 fra <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
- Neerland, B. E. (2023). *Delirium*. Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 9. september 2023 fra <https://www.legemiddelhandboka.no/T5.8/Delirium>
- Neufeld, K. J., Leoutsakos, J. M., Sieber, F. E., Wanamaker, B. L., Gibson Chambers, J. J., Rao, V., Schretlen, D. J. & Needham, D. M. (2013). Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesthesia & Analgesia*, 117(2), 471-478. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182973650>
- Norsk anesthesiologisk forening & Anestesisykepleierne NSF. (2016, 8. juni). *Norsk standard for anestesi*. Hentet 2. august 2023 fra <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-anesthesiologisk-forening/nyheter/2016/standard-for-anestesi-i-norge/>
- Norsk legemiddelhåndbok. (2018a, 28. november). *Halogenerte (potente) inhalasjonsanestetika*. [https://www.legemiddelhandboka.no/L22.2.2/Halogenerte\\_\(potente\)\\_inhalasjonsanestetika](https://www.legemiddelhandboka.no/L22.2.2/Halogenerte_(potente)_inhalasjonsanestetika)
- Norsk legemiddelhåndbok. (2018b, 20. desember). *Propofol*. <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.3/Propofol>
- Norsk Sykepleierforbund. (u.å.). *Hvorfor skal framtidens spesialsykepleiere ha mastergrad? Begrunnelse for behovet for masterkompetanse*. Hentet 1. oktober 2023 fra <https://www.nsf.no/sites/default/files/2020-09/hefte-hvorfor-skal-fremtidens-spesialsykepleier-ha-mastergrad.pdf>
- Nysora. (u.å.-a). *Inhaled Anesthetics*. Hentet 10. oktober 2023 fra <https://www.nysora.com/anesthesia/inhaled-anesthetics/>
- Nysora. (u.å.-b). *Intravenous Anesthetics*. Hentet 10. oktober 2023 fra <https://www.nysora.com/anesthesia/intravenous-anesthetics/>
- O' Brien, Mohan, H., O' Hare, C., Reynolds, J. V. & Kenny, R. A. (2017). Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the Older Surgical Patient. *Annals of Surgery*, 265(4), 677-691. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001900>
- O'Bryan, L. J., Atkins, K. J., Lipszyc, A., Scott, D. A., Silbert, B. S. & Evered, L. A. (2022). Inflammatory Biomarker Levels After Propofol or Sevoflurane Anesthesia: A Meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 134(1). [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2022/01000/inflammatory\\_biomarker\\_levels\\_after\\_propofol\\_or.13.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2022/01000/inflammatory_biomarker_levels_after_propofol_or.13.aspx)
- Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. (2018). *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet*. Oslo: Område for helsetjenester i

- Folkehelseinstituttet. Hentet 5. oktober 2023 fra <https://fhi.brage.unit.no/fhi-xmloi/bitstream/handle/11250/3008803/Hagen-2018-Sli.pdf?sequence=1>
- Orimo, H., Ito, H., Suzuki, T., Araki, A., Hosoi, T. & Sawabe, M. (2006). Reviewing the definition of “elderly”. *Geriatrics & Gerontology International*, 6(3), 149–158,. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 178-189. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pang, Q. Y., Duan, L. P., Jiang, Y. & Liu, H. L. (2021). Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(43). <https://doi.org/10.1097/md.0000000000027668>
- Pasientskadeloven. (2001). *Lov om erstatning ved pasientskader* (LOV-2001-06-15-53). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-06-15-53?q=pasientskade>
- Peden, C. J., Miller, T. R., Deiner, S. G., Eckenhoff, R. G., Fleisher, L. A., Fleisher, L., Deiner, S., Eckenhoff, R., Peden, C., Brown, I. V., Charles, H., Culley, D., Eriksson, L. I., Evered, L., Gelb, A., Grocott, M., Hemmings, H., Hughes, C., Leung, J., ... Whittington, R. A. (2021). Improving perioperative brain health: an expert consensus review of key actions for the perioperative care team. *British Journal of Anaesthesia*, 126(2), 423-432. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.037>
- Phillips, A. T., Deiner, S., Mo Lin, H., Andreopoulos, E., Silverstein, J. & Levin, M. A. (2015). Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clinical Therapeutics*, 37(12), 2676-2685. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.10.005>
- Polit, D. F. & Beck, C. T. (2021). *Nursing Research : generating and assessing evidence for nursing practice* (11th. utg.). Wolters Kluwer.
- Prop. 31. (1998-1999). *Om lov om erstatning ved pasientskader (pasientskadeloven)*. Justis- og politidepartementet.
- Pryor, A. & Bates, A. T. (2023, 25. august). Abdominal access techniques used in laparoscopic surgery. I W. Chen (Red.), *UpToDate*. Hentet 1. september 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/abdominal-access-techniques-used-in-laparoscopic-surgery?search=laparoscopy&topicRef=88846&source=see\\_link#H651891670](https://www.uptodate.com/contents/abdominal-access-techniques-used-in-laparoscopic-surgery?search=laparoscopy&topicRef=88846&source=see_link#H651891670)
- Quan, C., Chen, J., Luo, Y., Zhou, L., He, X., Liao, Y., Chou, J., Guo, Q., Chen, A. F. & Wen, O. (2019). BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative

- cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. *Brain Behavior*, 9(4). <https://doi.org/10.1002/brb3.1238>
- Rajaretnam, N., Okoye, E. & Burns, B. (2023, 17. mai). *Laparotomy*. National Library of Medicine. Hentet 28. juni 2023 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525961/>
- Rasmussen, L. S. (2006). Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(2), 315-330. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.10.011>
- Ravi, B., Pincus, D., Choi, S., Jenkinson, R., Wasserstein, D. N. & Redelmeier, D. A. (2019). Association of Duration of Surgery With Postoperative Delirium Among Patients Receiving Hip Fracture Repair. *JAMA Network*, 2(2). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0111>
- Rayyan. (2022). *Faster systematic reviews*. Hentet 2. oktober 2023 fra <https://www.rayyan.ai>
- Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. (u.å.). *Om å søke REK*. Hentet 15. september 2023 fra [https://rekportalen.no/#hjem/søke\\_REK](https://rekportalen.no/#hjem/søke_REK)
- Reinar, L. M. & Jamtvedt, G. (2010). Hvordan skrive en systematisk oversikt? *Sykepleien Forskning*, 5(3), 238-246. <https://doi.org/10.4220/sykepleienf.2010.0121>
- Saunes, I. S. & Krogstad, U. (2011). *Valg av innsatsområder i den nasjonale pasientsikkerhetskampanjen (01-2011)*. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2011/rapport\\_2011\\_01\\_valg\\_innsatsomrader\\_pasientsikkerhet.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2011/rapport_2011_01_valg_innsatsomrader_pasientsikkerhet.pdf)
- Savage, G. H. (1887). Insanity following the Use of Anæsthetics in Operations. *British Medical Journal*, 3(2), 1199–1200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2535424/?page=1>
- Schaefer, L. A., Thakur, T. & Meager, M. (2023, 16. mai). *Neuropsychological Assessment*. National Library of Medicine. Hentet 29. mai 2023 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513310/>
- Schoen, J., Husemann, L., Tiemeyer, C., Lueloh, A., Sedemund-Adib, B., Berger, K. U., Hueppe, M. & Heringlake, M. (2011). Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 106(6), 840-850. <https://doi.org/10.1093/bja/aer091>
- Scholz, A. F., Oldroyd, C., McCarthy, K., Quinn, T. J. & Hewitt, J. (2016). Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery*, 103(2), e21-28. <https://doi.org/10.1002/bjs.10062>

- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & the, C. G. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*, 8(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18>
- Sharp, H. T. (2023, 08.02.2023). Overview of gynecologic laparoscopic surgery and non-umbilical entry sites. I K. Eckler (Red.), *UpToDate*. Hentet 1. oktober 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gynecologic-laparoscopic-surgery-and-non-umbilical-entry-sites?search=laparoscopy%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gynecologic-laparoscopic-surgery-and-non-umbilical-entry-sites?search=laparoscopy%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Skjellanger, A. G., Deilkås, E. C. T., Sørensen, R., Advocaat-Vedvik, J., Brudvik, M., Schreiner, M., Fredheim, N., Longva, K. W., Austdal, C. & Lemser, M. (2014). *Sluttrapport for pasientsikkerhetskampanjen «I trygge hender 24-7» 2011–2013*. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Hentet 12. oktober 2023 fra <https://omsorgsforskning.brage.unit.no/omsorgsforskning-xmloi/bitstream/handle/11250/2445319/Sluttrapport%20for%20pasientsikkerhetskampanjen%202011-2013.pdf?sequence=1>
- Statistisk sentralbyrå. (1999). *Eldre i Norge*. Statistisk sentralbyrå. Hentet 9. september 2023 fra <https://www.ssb.no/a/publikasjoner/pdf/sa32/sa32.pdf>
- Statistisk sentralbyrå. (u.å.). *Fakta om Utdanning*. Hentet 28. september 2023 fra <https://www.ssb.no/utdanning/faktaside/utdanning>
- Steckler, A. & McLeroy, K. R. (2008). The Importance of External Validity. *American Journal of Public Health*, 98(1), 9-10. <https://doi.org/10.2105/ajph.2007.126847>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
- Strømme, H. (2019). Litteratursøking i kunnskapsbasert praksis og forskning. *Sykepleien Forskning*, 14. <https://doi.org/10.4220/Sykepleienf.2019.61015>
- Subramaniam, S. & Terrando, N. (2019). Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesthesia & Analgesia*, 128(4), 781-788. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004053>
- Sun, H., Zhang, G., Ai, B., Zhang, H., Kong, X., Lee, W.-T., Zheng, H., Yan, T. & Sun, L. (2019). A systematic review: comparative analysis of the effects of propofol and sevoflurane on postoperative cognitive function in elderly patients with lung cancer. *BMC Cancer*, 19(1), 1248. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6426-2>
- Tang, N., Ou, C., Liu, Y., Zuo, Y. & Bai, Y. (2014). Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *Journal of international medical research*, 42(6), 1252-1261. <https://doi.org/10.1177/0300060514549781>

- United Nations Population Division (2022, 7. juli). *World Population Prospects: The 2022. Revision*. <https://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3A68>
- UpToDate. (u.å.). *Sevoflurane: Drug information*. Hentet 1. november 2023 fra [https://www.uptodate.com/contents/sevoflurane-drug-information?search=sevoflurane&topicRef=114826&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/sevoflurane-drug-information?search=sevoflurane&topicRef=114826&source=see_link)
- Valizadeh, A., Moassefi, M., Nakhostin-Ansari, A., Hosseini Asl, S. H., Saghhab Torbati, M., Aghajani, R., Maleki Ghorbani, Z. & Faghani, S. (2022). Abstract screening using the automated tool Rayyan: results of effectiveness in three diagnostic test accuracy systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 22(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01631-8>
- Wachtendorf, L. J., Azimaraghi, O., Santer, P., Linhardt, F. C., Blank, M., Suleiman, A., Ahn, C., Low, Y. H., Teja, B., Kendale, S. M., Schaefer, M. S., Houle, T. T., Pollard, R. J., Subramaniam, B., Eikermann, M. & Wongtangman, K. (2022). Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesthesia & Analgesia*, 134(4), 822-833. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005739>
- Wang, L., Chen, B., Liu, T., Luo, T., Kang, W. & Liu, W. (2023). Risk factors for delayed neurocognitive recovery in elderly patients undergoing thoracic surgery. *BMC Anesthesiology*, 23(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02056-6>
- Watt, D. G., Horgan, P. G. & McMillan, D. C. (2015). Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*, 157(2), 362-380. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009>
- Wildes, T. S., Mickle, A. M., Abdallah, A. B., Maybrier, H. R., Oberhaus, J., Budelier, T. P., Kronzer, A., McKinnon, S. L., Park, D., Torres, B. A., Graetz, T. J., Emmert, D. A., Palanca, B. J., Goswami, S., Jordan, K., Lin, N., Fritz, B. A., Stevens, T. W., Jacobsohn, E., ... Avidan, M. S. (2019). Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(5), 473-483. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.22005>
- World Health Organization. (2019). Chapter V Mental and behavioural disorders (F00-F99). I *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10): Chapter V Mental and behavioural disorders (F00-F99)*. Hentet 5. oktober 2023 fra <https://icd.who.int/browse10/2019/en#F05.1>
- World Health Organization. (u.å.). *Ageing*. Hentet 25. mai 2023 fra [https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1)
- World Health Organization, W. (2018, 28. februar). *Ageing*. Hentet 17. juni 2023 fra <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/ageing>

- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 310(20), 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Xu, J. H., Zhang, T. Z., Peng, X. F., Jin, C. J., Zhou, J. & Zhang, Y. N. (2013). Effects of sevoflurane before cardiopulmonary bypass on cerebral oxygen balance and early postoperative cognitive dysfunction. *Neurological Sciences*, 34(12), 2123-2129. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1347-3>
- Yoshimura, M., Shiramoto, H., Morimoto, Y. & Koga, M. (2022). Comparison of total intravenous with inhalational anesthesia in terms of postoperative delirium and complications in older patients: a nationwide population-based study. *Journal of Anesthesia* 36(6), 698-706. <https://doi.org/10.1007/s00540-022-03101-3>
- Yue, Q., Ma, R., Mao, D. W., Dong, T. J., Sun, L., Geng, X. X. & Han, S. Y. (2009). Effects of laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy on immune function. *Journal of international medical research*, 37(3), 855-861. <https://doi.org/10.1177/147323000903700330>
- Zhang, Y., Shan, G. J., Zhang, Y. X., Cao, S. J., Zhu, S. N., Li, H. J., Ma, D. & Wang, D. X. (2018). Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *British Journal of Anaesthesia*, 121(3), 595-604. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.05.059>
- Zywiell, M. G., Hurley, R. T., Perruccio, A. V., Hancock-Howard, R. L., Coyte, P. C. & Rampersaud, Y. R. (2015). Health Economic Implications of Perioperative Delirium in Older Patients After Surgery for a Fragility Hip Fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 97(10). [https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2015/05200/Health\\_Economic\\_Implications\\_of\\_Periooperative.6.aspx](https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2015/05200/Health_Economic_Implications_of_Periooperative.6.aspx)

## 8 Vedlegg

### Vedlegg 1: Søkestrategi EMBASE, MEDLINE, CINAHL, Cochrane

#### EMBASE søkestrategi, utført 8 mars 2023.

Søk nr.	Søkeord	Antall treff
1	Propofol/	68460
2	Propofol.mp	71001
3	Intravenous anesthesia/	9606
4	Intravenous anesthetic agent	3310
5	1 or 2 or 3 or 4	76915
6	Sevoflurane/	26002
7	Sevofluran*.mp	26960
8	Inhalation anesthesia/	9607
9	Inhalation anesthetic agent/	8472
10	6 or 7 or 8 or 9	38900
11	Delirium/	34519
12	Postoperative delirium/	3949
13	Delir*.mp	46830
14	Emergence agitation/	792
15	Cognitive defect/	209639
16	Cognitive dysfunction.mp	29888
17	Postoperative cognitive dysfunction	1908
18	Delayed neurocognitive recovery.mp	72
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	260138
20	5 and 10 and 19	947
21	Limit 20 yr= "2014-current"	637



**MEDLINE Ovid søkestrategi, utført 8. mars 2023.**

<b>Søk nr.</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Antall treff</b>
1	Propofol/	16539
2	Propofol.mp	25399
3	Anesthesia, Intravenous/	11284
4	Anesthetics, Intravenous/	12830
5	1 or 2 or 3 or 4	37343
6	Sevoflurane/	7046
7	Sevofluran*.mp	10912
8	Anesthesia, inhalation/	16777
9	Anesthetics, Inhalation/	14219
10	6 or 7 or 8 or 9	33475
11	Delirium/	11861
12	Delir*.mp	24138
13	Emergence Delirium/	485
14	Postoperative Cognitive Complications/	438
15	Cognitive Dysfunction/	33966
16	Cognitive dysfunction.mp	49346
17	Delayed neurocognitive recovery.mp	68
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	72500
19	5 and 10 and 18	188
20	Limit 19 to yr="2014- current"	132

**Cinahl søkestrategi, utført 1 mars 2023.**

<b>Søk nr.</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Antall treff</b>
1	Prpopofol/	5917
2	“Propofol”	7779
3	Anesthesia, Intravenous/	2120
4	Anesthetics, intravenous/	3212
5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	9913
6	Sevoflurane/	385
7	“Sevoflurane”	2495
8	Anesthesia, Inhalation/	3041
9	Anesthetics, Inhalation/	3781
10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	7259
11	Delirium/	8046
12	“Delir*”	12392
13	“Emergency delirium”	202
14	“Postoperative cognitive dysfunction”	445
15	“Delayed neurocognitive recovery”	24
16	“Cognitive dysfunction”	4289
17	S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	16458
18	S5 AND S10 AND S17	65
19	Published date 20140101 to current	45

**Cochrane søkestrategi, søk utført 8 mars 2023.**

<b>Søk nr.</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Antall treff</b>
1	Propofol/ MeSh, explode all trees	5569
2	“Propofol”	16906
3	Anesthetics, Intravenous/ MeSh, explode all trees	3928
4	Anesthesia, Intravenous/ MeSh, explode all trees	2020
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	18931
6	Sevoflurane/ MeSh, explode all trees	2435
7	“Sevoflurane”	6592
8	Anesthesia, Inhalation/ MeSh, explode all trees	1987
9	Anesthetics, Inhalation/ MeSh, explode all trees	2780
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	8938
11	Delirium/ MeSh, explode all trees	1352
12	“Delirium”	4912
13	Emergency Delirium/ MeSh, explode all trees	204
14	Postoperative Cognitive Complications/ MeSh, explode all trees	64
15	“Delayed Neurocognitive recovery”	37
16	Cognitive Dysfunction/ MeSh, explode all trees	2856
17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	262334
18	#5 AND #10 AND #17	695
19	Limit to 01/01/2014-current	389

## Vedlegg 2: Pre-, per- og postoperative medikamentelle intervensjoner

Studie	Premedikasjon	Innledning	Vedlikehold	Postoperativ smertelindring
Y. Li et al. (2021)	Ingen Anxiolytika	Fentanyl Lidokain Propofol Cisatracurium Dosering beskrives ikke.	<b>Propofol:</b> 50-150µg/min, <b>Sevofluran:</b> 1-1,5 MAC <b>Begge grupper:</b> Remifentanyl 0,1-0,5 µg /kg/min	Pasientkontrollert pumpe, Fentanyl eller Sufentanyl første 48 timer.
F. Ding et al. (2021)	Nevnes ikke	Etomidate 0,2-0,3mg/kg Sufentanyl 0,2-0,4g/kg Cisatracurium 0,2-0,3mg/kg	<b>Propofol:</b> Plasma target 2-4 µg /ml <b>Sevofluran:</b> 1,2-2,3% <b>Begge grupper:</b> 0,2-0,3mg/kg Sufentanyl ved behov, 0,04-0,06mg/kg Cisatracurium	Ropivacain 3,75mg/ml, 20ml ved avslutning. Parecoxib 40mg intramuskulært x2/dag første 48 timer.
Geng et al. (2017)	Ingen premedikasjon, men administrerte Flurbiprofen 100mg og Granisetron 3mg ved knivtid.	Midazolam 0,05mg/kg Fentanyl 4mcg/kg Rocuronium 0,6mg/kg Propofol TCI 3 inntil intubasjon.	<b>Propofol:</b> Plasma target 2,5-3 mcg/ml <b>Sevofluran:</b> 1-1,5 MAC <b>Begge grupper:</b> Remifentanyl 12-18 µg /kg/t.	0,25% Ropivacain lokalt ved avslutning.
Ishii et al. (2016)	Fikk epiduralt preoperativt.	Propofol 1-1,5mg/kg Utdypes ikke ytterligere.	<b>Propofol:</b> Nevner ikke dosering <b>Sevofluran:</b> Nevner ikke dosering <b>Begge grupper:</b>  Fentanyl eller 0,25% Ropivacain 6ml/t epiduralt.	Epidural i tre døgn. Bolus eller infusjon.
Tang et al. (2014)	Ingen fikk premedikasjon	Midazolam 0,03-0,04mg/kg Fentanyl 0,02-0,03mg/kg Vencuronium 0,15-0,2mg/kg. <b>Propofolgruppen:</b> 1,5-2mg/kg. <b>Sevgruppen:</b> 8% i 6L flow.	<b>Propofol:</b> 6-10mg/kg/t <b>Sevofluran:</b> 2-3% <b>Begge grupper:</b> Remifentanyl 9-12 µg /kg/t samt Vencuronium etter behov.	Pasientkontrollert intravenøs smertepumpe (150ml NaCl med Fentanyl 1,5mg og Tropisetron 12mg. 2ml/t, lockouttid 15 min.) Smertevurdering dag 7 med VAS.

### Vedlegg 3: Tabell over demografi og kliniske karakteristikk

Studie	N= (kvinner/menn)	Alder	kirurgitype	Propofol			Sevoflurane		
				ASA N (%)	Utdanningsnivå N	Anestesitid	ASA N (%)	Utdanningsnivå N	Anestesitid
<b>Y. Li et al. (2021)</b>	447 (133/314)	62-69	Elektiv, stor laparoskopisk abdominalkirurgi	I: 181 (80) II: 44 (19) III: 1 (0,4) N=226	Lavt: 122 Middels: 89 Høyt: 11 Ukjent: 4	4t (3,3-4,7t)	I: 181 (82) II: 40 (18) III: 0 (0) N=221	Lavt: 135 Middels: 66 Høyt: 14 Ukjent: 6	4,3t (3,5-5,2)
<b>F. Ding et al. (2021)</b>	130 (61/69)	65-83	Elektiv rektal- og kolonkirurgi	I: 21 (32) II: 44 (68) N=65	Oppgis ikke	2,6t ±33,29 min	I: 20 (31) II: 45 (69) N=65	Oppgis ikke	2,6t ±33,23 min
<b>Geng et al. (2017)</b>	100 (56/44)	65+	Elektiv laparoskopisk cholecystektomi	II: 35 III: 15 N=50	Lavt: 34 Middels: 11 Høyt: 5 Ukjent: 4	1,2t (1,1-1,8t)	II: 31 III: 19 N=50	Lavt: 32 Middels: 15 Høyt: 3 Ukjent: 0	1,5t (0,7-1,4t)
<b>Ishii et al. (2016)</b>	59 (19/40)	70+	Elektiv gastrektomi, colectomi, rectectomy	I-II N=29	Oppgis ikke	4,5t ±85,3 min	I-II N=30	Oppgis ikke	4,7t ±67,6 min
<b>Tang et al. (2014)</b>	200 (142/58)	60+	Elektiv radikal rektumreseksjon	I-III N=101	≤5 år: 87 >6 år: 14	2,6t ±13,8 min	I-III N=99	≤5 år: 82 >6 år: 17	2,6t ±14,6 min
<b>Total</b>	936 (411/525)			N=471			N=465		

Med lavt utdanningsnivå menes 0-8 års skolegang, med middels nivå 9-12 års skolegang, med høyt menes universitets eller høyskoleutdanning. Anestesitid er angitt i median ±SD.

ASA: American Society of Anesthesiologists

## Vedlegg 4: PRISMA 2020 sjekkliste

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	3-4
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	8-9
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	9
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	21-23/ 30-31
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	25-25/ vedlegg 1
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Vedlegg 1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	26
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	33
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	21-22
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Tabell 4 / Vedlegg 3
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28-30

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	33-35
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30-31
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	27
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	27
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Tabell 4
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	36-38
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	38 / 41
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
evidence			
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	41-43
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	44-46
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	47-51
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	54-56
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	32
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	32
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71



**Vedlegg 5: Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting items**

<b>SWiM is intended to complement and be used as an extension to PRISMA</b>			
<b>SWiM reporting item</b>	<b>Item description</b>	<b>Page in manuscript where item is reported</b>	<b>Other*</b>
<i>Methods</i>			
<b>1</b> Grouping studies for synthesis	1a) Provide a description of, and rationale for, the groups used in the synthesis (e.g., groupings of populations, interventions, outcomes, study design)	21-23	
	1b) Detail and provide rationale for any changes made subsequent to the protocol in the groups used in the synthesis	-	
<b>2</b> Describe the standardised metric and transformation methods used	Describe the standardised metric for each outcome. Explain why the metric(s) was chosen, and describe any methods used to transform the intervention effects, as reported in the study, to the standardised metric, citing any methodological guidance consulted	33-35	
<b>3</b> Describe the synthesis methods	Describe and justify the methods used to synthesise the effects for each outcome when it was not possible to undertake a meta-analysis of effect estimates	30.31	
<b>4</b> Criteria used to prioritise results for summary and synthesis	Where applicable, provide the criteria used, with supporting justification, to select the particular studies, or a particular study, for the main synthesis or to draw conclusions from the synthesis (e.g., based on study design, risk of bias assessments, directness in relation to the review question)	21-23	

<b>SWiM reporting item</b>	<b>Item description</b>	<b>Page in manuscript where item is reported</b>	<b>Other*</b>
<b>5</b> Investigation of heterogeneity in reported effects	State the method (s) used to examine heterogeneity in reported effects when it was not possible to undertake a meta-analysis of effect estimates and its extensions to investigate heterogeneity	52 + Vedlegg 2 og 3.	
<b>6</b> Certainty of evidence	Describe the methods used to assess certainty of the synthesis findings	41-43	
<b>7</b> Data presentation methods	Describe the graphical and tabular methods used to present the effects (e.g., tables, forest plots, harvest plots).  Specify key study characteristics (e.g., study design, risk of bias) used to order the studies, in the text and any tables or graphs, clearly referencing the studies included	Tabell 3 og 4	
<i>Results</i>			
<b>8</b> Reporting results	For each comparison and outcome, provide a description of the synthesised findings, and the certainty of the findings. Describe the result in language that is consistent with the question the synthesis addresses, and indicate which studies contribute to the synthesis	33-35 41-43	
<i>Discussion</i>			
<b>9</b> Limitations of the synthesis	Report the limitations of the synthesis methods used and/or the groupings used in the synthesis, and how these affect the conclusions that can be drawn in relation to the original review question	52	

PRISMA=Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

\*If the information is not provided in the systematic review, give details of where this information is available (e.g., protocol, other published papers (provide citation details), or website (provide the URL)).

Vedlegg 6: CONSORT sjekklister



**CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial**

Y. Li et al. (2021)

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	381
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	381
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	381-382
	2b	Specific objectives or hypotheses	382
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	383
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Ikke aktuelt
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	383
	4b	Settings and locations where the data were collected	383
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	383

Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	383
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Ikke beskrevet
Sample size	7a	How sample size was determined	384
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	383
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	382-383
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	383-383
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	383
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	382-383
Implementation			
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	383
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Ikke aktuelt
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	384-385
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Ikke beskrevet
<b>Results</b>			

Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	385
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	385
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	383
	14b	Why the trial ended or was stopped	385
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	387
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	387-391
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	389-390
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Ikke beskrevet
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	383
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	388
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	392
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	388-389
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	388-389

---

**Other information**

Registration	23	Registration number and name of trial registry	382
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	382
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	392

---

Citation: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.

© 2010 Schulz et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

F. Ding et al. (2021)

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>	1a	Identification as a randomised trial in the title	Ikke beskrevet
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1, mangelfullt.
<b>Introduction</b> Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1-2
	2b	Specific objectives or hypotheses	2
<b>Methods</b> Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Ikke beskrevet
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Ikke beskrevet
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2
	4b	Settings and locations where the data were collected	1-2, noe mangelfullt

Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	2
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	3
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Ikke beskrevet
Sample size	7a	How sample size was determined	Ikke beskrevet
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Ikke beskrevet
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	2
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Ikke beskrevet
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Ikke beskrevet
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Ikke beskrevet
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Ikke beskrevet
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Ikke aktuelt



Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	3
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Ikke beskrevet
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	3
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Ikke beskrevet
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	2-3
	14b	Why the trial ended or was stopped	Ikke beskrevet
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	3
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	4-5
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	4-5
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Ikke beskrevet
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Ikke beskrevet
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	3
<b>Discussion</b>			

Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	6
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	Ikke beskrevet
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	5-6
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	Ikke beskrevet
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Ikke beskrevet
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	6



## CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Geng et al. (2017)

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	165
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	165
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	166
	2b	Specific objectives or hypotheses	166-167
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	166
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Ikke beskrevet
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	166
	4b	Settings and locations where the data were collected	166
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	167
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	167-168

	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Ikke beskrevet
Sample size	7a	How sample size was determined	168
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Ikke beskrevet
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	166
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	166
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	166
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	166
Implementation			
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	166
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Ikke aktuelt
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	168
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	168
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	166

strongly recommended)	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	166
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	166-167
	14b	Why the trial ended or was stopped	Ikke beskrevet
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	166
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	166 og 170
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	168-170
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Ikke beskrevet
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	168
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Ikke beskrevet
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	170
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	170
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	169

---

**Other information**

Registration	23	Registration number and name of trial registry	166
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	166
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	170

---



# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Ishii et al. (2016)

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Ikke beskrevet
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	428, noe mangelfullt
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	428-429
	2b	Specific objectives or hypotheses	429
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Ikke beskrevet
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Ikke beskrevet
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	429, noe mangelfullt
	4b	Settings and locations where the data were collected	428-429, delvis beskrevet

Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	429, mangelfullt
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	429, mangelfullt
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Ikke beskrevet
Sample size	7a	How sample size was determined	Ikke beskrevet
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Ikke beskrevet
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	Ikke beskrevet
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Ikke beskrevet
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Ikke beskrevet
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Ikke beskrevet
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	429



	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Ikke aktuelt
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	429
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Ikke beskrevet
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Ikke beskrevet
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Ikke beskrevet
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	420, mangelfullt
	14b	Why the trial ended or was stopped	Ikke beskrevet
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	429, mangelfullt.
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	429
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	430
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Ikke beskrevet
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Ikke beskrevet

Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Ikke beskrevet
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	Ikke beskrevet
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	Ikke beskrevet
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	430
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	Ikke beskrevet
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Ikke beskrevet
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	Ikke beskrevet



# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

Tang et al. (2014)

	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Ikke beskrevet
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1252, noe sparsomt
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1253
	2b	Specific objectives or hypotheses	1253
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	1253-1254
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Ikke beskrevet
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	1253-1254
	4b	Settings and locations where the data were collected	1253
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	1254

Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	1255
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Ikke beskrevet
Sample size	7a	How sample size was determined	1255
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Ikke aktuelt
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	1254
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	1254
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Ikke beskrevet
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	1254, noe mangelfullt
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	1254
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Ikke aktuelt
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	1255
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Ikke beskrevet

## Results

Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	1256
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	1256
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	1253
	14b	Why the trial ended or was stopped	Ikke beskrevet
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	1257
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	1258
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	1258
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Ikke beskrevet.
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Ikke beskrevet
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Ikke beskrevet
<b>Discussion</b> Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	1259
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	1259, noe mangelfullt

Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	1258-1259
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	Ikke beskrevet
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Ikke beskrevet.
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	1259



