



LUNDS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

Alfa-2 agonister som adjuvans vid central nervblockad– en jämförelse i effektduration av Klonidin och Dexmedetomidine vid intravenös, epidural eller intratekal administrering

En systematisk litteraturstudie

Alpha-2 agonists as adjuvant to neuraxial anesthesia – a comparison in duration of effect between Clonidine and Dexmedetomidine when administered intravenously, epidurally or intrathecally.

A systematic literature review

Författare: Bryan Handley, Emma Wallner

Handledare: Anders Johansson

Magisteruppsats

Våren 2021

Lunds universitet

Medicinska fakulteten

Programnämnden för omvårdnad, radiografi samt reproduktiv, perinatal och sexuell hälsa

Box 157, 221 00 LUND

Abstrakt

En god anestesi beskrivs vara att försätta patienten i ett medvetslöst, smärtfritt och avslappnat tillstånd. För att uppnå anestesi används olika typer av läkemedel oftast i kombination. Med rätt kombination av läkemedel kan i regel biverkningar hämmas och önskvärda effekter framhävas. **Syftet** med denna studie var att granska och sammanfatta tillgänglig forskning om alfa-2 agonister (*Dexmedetomidine* och *Klonidin*) givna intravenöst, epiduralt eller intratekalt medför en ökad effektduration avseende tid. **Metoden** var en litteraturstudie där tretton artiklar granskades och sammanställdes utifrån en modifierad metaanalys. **Resultatet** visar en tidsvinst på ca 21% till fördel för Dexmedetomidine. Specifikt medförde Dexmedetomidine i jämförelse med Klonidin en förlängd analgetisk effektduration med 19% vid epidural administration, 17% vid intratekal administration och 28% vid intravenös administration. Det samlade underlagets evidensstyrka bedömdes vara måttligt starkt. Angående delresultat intravenös- samt epidural adjuvans med alfa-2 agonist, anses det samlade underlagets evidensstyrka såsom starkt, vilket medför att resultaten sannolikt stämmer. Sammantaget utmynnar resultatet till en rekommendation att adjuvans med alfa-2 agonister kan användas som tillägg vid önskad förlängd analgetisk effektduration.

Nyckelord

Dexmedetomidine, Klonidin, spinal anestesi, adjuvant behandling.

Innehållsförteckning

Problemområde	4
Bakgrund	5
Perspektiv och utgångspunkter	5
Forskningsresultat i beslutsprocesser	6
Postoperativ smärta.....	7
Anestesimetoder	9
Generell anestesi.....	9
Regional anestesi.....	9
Alfa-2 agonister	11
Klonidin.....	13
Dexmedetomidine	13
Syfte	14
Metod	14
Urval	15
Datainsamling	16
Analys av data	18
Sammanställning.....	19
Forskningsetiska avvägningar.....	20
Resultat.....	22
Delresultat intratekal adjuvans med alfa-2 agonist.....	24
Delresultat intravenös adjuvans med alfa-2 agonist	25
Delresultat epidural adjuvans med alfa-2 agonist.....	27
Diskussion	28
Metoddiskussion	28
Resultatdiskussion	29
Finansiering och potentiella intressekonflikter	34
Konklusion och implikationer.....	35
Referenser	35
Bilaga 1 (2).....	46
Bilaga 2 (2).....	49

Problemområde

En god anestesi beskrivs vara att försätta patienten i ett medvetslöst, smärtfritt och avslappnat tillstånd. Men en god anestesi kan också vara att lindra patientens obehag kopplat till ett kirurgiskt ingrepp. För att uppnå anestesi används olika typer av läkemedel oftast i kombination. Med rätt kombination av läkemedel kan i regel biverkningar hämmas och önskvärda effekter framhävas (Bodelsson et al., 2011). Genom att försätta patienten i anestesi kan kroppens hemodynamiska och inflammatoriska respons hämmas. Denna effekt kan sträcka sig in i den postoperativa fasen och därför är det essentiellt att administrera exempelvis postoperativ smärtlindring klokt och försiktigt (Kehlet, 2018). Vid multimodal analgesi kan vissa av kroppens egna kompensationsmekanismer bevaras samtidigt som man upprätthåller en god smärtlindring. En adjuvant behandlingsstrategi skulle kunna tillgodose den samma effekten. Trots stora framsteg inom området postoperativ smärta, har få nya läkemedel utvecklats i liknande omfattning och otillräcklig postoperativ smärtlindring förekommer fortsatt, vilket skapar ett tomrum med plats för förbättring (Kehlet, 2018).

Centrala nervblockader ger god och pålitlig smärtlindring per- och postoperativt, men har en begränsad analgetisk duration. Vid centrala nervblockader med lokalbedövning kan den analgetiska effekten förlängas med adjuvant behandling (Zhang et al., 2015). Vanligtvis används opioider som adjuvans till lokalbedövningen, som beroende av opioidval, ger biverkningar i form av klåda, illamående, kräkning, urinretention och andningsdepression (Chaney, 1995). Studier visar att adjuvans av läkemedelsgruppen alfa-2 agonister kan ge samma förlängning av den analgetiska effektdurationen, men med färre antal biverkningar (Entrei et al., 2016).

Klonidin och Dexmedetomidine är båda läkemedel inom gruppen alfa-2 agonister. De olika preparaten har divergerande egenskaper och därmed påverka patientens analgesi olika intra- och postoperativt (Mantaz et al., 2011). Denna litteraturstudie avser att granska och sammanfatta studier inom ramen klinisk användbarhet och belysa analgetiska skillnader av densamma i kontexten central nervblockad, med adjuvans av alfa-2 agonister vid intratekal, epidural och intravenöst administrering.

Bakgrund

Perspektiv och utgångspunkter

Att vara en legitimerad sjuksköterska med specialistsjuksköterskeexamen med inriktning mot anestesijukvård innefattar ett ansvar att utveckla professionens kompetens och förhållningssätt. Anestesijuksköterskan har också plikt i yrkesutövandet att med ett etiskt förhållningssätt ombesörja sin omvårdnadsspecialitet och bibehålla sin helhetssyn, vilket är av särskild vikt med tanke på den ständigt ökande kunskapsutvecklingen. Kunskapsutvecklingen medför ökade krav och när det gäller forskning, ska anestesijuksköterskan självständigt kunna söka, analysera och kritiskt granska relevant vetenskap inom området (Riksföreningen för anesthesi och intensivvård & Svensk sjuksköterskeförening, 2019).

Det finns flera studier som tyder på att evidensbaserad omvårdnad har betydelse för nivån av patientsäkerhet och en signifikant prediktor för sjukvårdspersonalens insats och resultat. En studie av Song et al. (2018) visar att så mycket som 29,2% av nivåskillnaderna i patientsäkerhet kan förklaras av vårdpersonalens attityd till evidensbaserat omvårdnadsarbete och sjukhusets dimension av patientsäkerhetskultur. En annan studie av Skaggs et al. (2018) visar att evidensbaserad omvårdnad ökar patientens upplevelse av patientsäker vård med minst 5%. En studie utförd av Kim et al. (2017) tyder på att implementerad evidensbaserad omvårdnad ökar arbetstillfredsställelsen och gruppsammanhållningen på arbetsplatsen.

Generellt innebär anesthesiologisk omvårdnad även att arbeta och planera för patientens postoperativa vård och återhämtning. Detta kan lämpligen ske genom att sjuksköterskans arbete planeras utifrån utvärderingar av pre- och/eller intraoperativa behandlingar och tekniker, som tidigare patienter erfarit (Lindwall & von Post, 2009). Föreliggande uppsats tenderar därför att inbegripa ett flertal olika forskningsparadigm, då uppsatsens upplägg initialt utgår ifrån patienters perspektiv (*naturalism*), vilket ontologiskt medfört att enskilda individer skapat sina egna subjektiva verkligheter. Ett mått av *positivism* föreligger dock även, då kunskapen kommer att analyseras och presenteras med variabler vilka mäts strukturerat (kunskaper mäts objektivt) och därför kommer argumenten om att övertyga (*retoriken*), att utgå från en generell objektiv sammanfattning (angående kvalitet och överförbarhet av slutsatser) enligt kvantitativ design (Henricson, 2012). Omvårdnadsteoretiskt medför alltså uppsatsen en objektiv verklighet, som härstammat ur en kunskapsgrund av subjektiva värden. Huvudområdet omvårdnad i

detta arbete betraktas därför som humanvetenskapligt, vilket epistemologiskt innebär att patienten betraktas både som en unik individ och generell varelse.

Forskningsresultat i beslutsprocesser

Anestesisjuksköterskans omvårdnad på avancerad nivå utgår ofta ifrån en eller flera kärnkompetenser. Föreliggande uppsats kommer utgå från kärnkompetensen evidensbaserad omvårdnad. Enligt Johansson och Wallin (2013) är syftet med evidensbaserad vård att använda de metoder som ger störst nytta för patienten och som är mest kostnadseffektiva. Vetenskapligt underlag för vårdbeslut tas fram genom en strikt process som innebär att systematiskt sammanställa, kvalitetsgranska och tolka befintliga forskningsresultat (Johansson & Wallin, 2013).

Evidensbaserad omvårdnad för anestesisjuksköterskor konstrueras enligt The American Association of Nurse Anesthetists (AANA) av tre viktiga strukturer (Thiemann & McFadden, 2010). Optimalisering av den anesthesiologiska omvårdnaden för patienten bygger på “integration och syntes av forskningsevidens, klinisk expertis och patientrelaterade värdemått”. Som den bästa forskningsevidensen räknas kliniskt relevant data, information och forskning (ofta från grundläggande medicin- och omvårdnadsvetenskap). Här inkluderas också patientcentrerad forskning baserat på exakthet och precision i kliniska studier, användning av prognostiska markörer, effektivitet och säkerhet i terapeutiska, rehabiliterande och förebyggande regimer. Patientrelaterade värdemått beskrivs som “de unika preferenser, bekymringar och förväntningar varje patient bidrar med vid vårdtillfället och som måste integreras i kliniska beslut för att tillfredsställa patientens behov”. Klinisk expertis är “förmågan att använda våra kliniska färdigheter och tidigare erfarenheter för att snabbt identifiera varje patients unika hälsotillstånd och diagnos, deras individuella risker och fördelar med potentiella ingrepp och deras personliga värderingar och förväntningar” (Thiemann & McFadden, 2010).

Enligt Socialstyrelsen (2019) fick cirka 8% av patienterna som behandlats i slutenvård år 2013–2018 en vårdskada. Som vårdskada avses lidande, kroppslig eller psykisk skada eller sjukdom, samt dödsfall som uppstått vid patientens kontakt med hälso- och sjukvården. I 45% av fallen blev vårdtiden förlängd eller det krävdes ytterligare vårdkontakter för att hantera konsekvensen av skadan. I 2% blev skadan permanent och gav bestående men. Skadan krävde

livsuppehållande åtgärd inom en timme i 1% av vårdtillfällena och i 2% bidrog skadan till dödsfall (Socialstyrelsen, 2019).

Enligt Berg och Hagen (2011) ges som regel anestesi till patienter med sjukdom eller skada. Det är därför svårt att undersöka allvarliga anestesikomplikationer enligt naturvetenskapliga kriterier och det går inte att utföra studier med kontrollgrupper. Antalet skador och dödsfall relaterat till anestesikomplikationer har minskat och anestesi i sig har blivit säkrare tack vare förbättring av teknik, metoder och läkemedel (Berg & Hagen, 2011). Det är därför rimligt att tro att en betydande del av de vårdrelaterade skadorna, och även dödsfallen, som uppkommer inom svensk hälso- och sjukvård skulle kunna förebyggas genom ökad användning av evidensbaserad kunskap. En förutsättning för att uppnå en optimal evidensbaserad vård är att personal inom vård och omsorg faktiskt inkluderar forskningsresultat i sina beslutsprocesser i det dagliga vårdarbetet (Johansson & Wallin, 2013).

Postoperativ smärta

Postoperativ smärta förekommer fortsatt inom modern sjukvård. Siffrorna beskriver att cirka 20% av alla patienter har kraftiga besvär associerat till postoperativ smärta under de första 24 timmarna efter ett kirurgiskt ingrepp. Trots stora framsteg inom smärtbehandlingsmetoder och tekniker har den postoperativa smärtans utsträckning visat sig att vara oförändrad och har varit det i cirka 30 års tid (Small & Laycock, 2020). Enligt Rawal (2010) påverkar postoperativ smärta många organsystem. Det ger förändringar i lungfunktionen, det autonoma nervsystemet, det endokrina systemet, cirkulationen, mage-tarmkanalen och njurfunktionen. Vid vissa typer av kirurgi finns stor risk för att underbehandlad postoperativ smärta övergår i långvarig smärta. Normalt är postoperativ smärta efter större operationer behandlingskrävande upp till 3–4 dagar postoperativt (Rawal, 2010). En studie av Ulatowska et al. (2018) visar att smärtintensiteten efter ett kirurgiskt ingrepp fortsätter att öka upp till 12 timmar postoperativt för att sedan börja avta. Anestesimetoden som använts hade också en effekt på intensiteten av postoperativ smärta (Ulatowska et al., 2018). Måttlig till svår smärta efter ortopedisk kirurgi är ett problem för 34–84% av patienterna, varierande mellan olika ortopediska ingrepp (Lindberg et al., 2013).

Enligt Svensk förening för anestesi och intensivvårds (SFAI) "Riktlinjer för postoperativ smärtbehandling" (Rudin et al., 2010) är orsaken till postoperativ morbiditet multifaktoriell

och det är därför viktigt att anestesipersonalen ser den postoperativa smärtlindringen som en del i det peroperativa vårdförloppet vilken även inkluderar preoperativ information, tidig mobilisering och tidig oral nutrition. Smärtintensitet i vila och rörelse skall skattas enligt Vårdhandbokens rekommendationer om smärtskattningsinstrument och dokumenteras regelbundet i journalhandling (Rudin et al., 2010). De enligt Vårdhandboken (Unneby, 2019) rekommenderade endimensionella skalorna är Numerisk skala (NRS), Verbal beskrivande skala (VDS) och Visuellt analog skala (VAS). Vid mer komplicerade smärttillstånd räcker det inte med att använda ett endimensionellt skattningsinstrument. Då behövs i stället mer komplexa instrument för att kunna utvärdera smärtan utifrån flera dimensioner såsom fysiskt, funktionellt, psykiskt, emotionellt, socialt och existentiellt. Det skall också finnas en kvalitetsstandard där maximalt acceptabel smärtintensitet fastslås (Unneby, 2019).

Enligt Westerling (2020) kan kombinationer av olika analgetika, olika verkningsmekanismer och metoder ge bättre smärtstillande effekt än varje preparat/behandlingsmetod ger var för sig. Detta kallas multimodal postoperativ analgesi. Att behandla en patient med ett enda analgetikum, "monoterapi", kan visa sig vara ofördelaktigt då det kan innebära ökad risk för biverkningar på grund av högre dosering än vid multimodal terapi (Westerling, 2020).

Opioider har en långvarig historia inom postoperativ smärtlindring och är fortfarande grundstenen för den smärtlindringen som kan erbjudas postoperativt (Small & Laycock, 2020). Opioidernas effekt är i högsta grad dosberoende och individuell. Opioiderna kan däremot föra med sig konsekvenser i form av hämning av kroppens respiratoriska och hemodynamiska kompensationsmekanismer vid högre doser. Genom reducerade doser opioider och adjuvans ifrån alfa-2 agonister, alternativt adjuvans till ersättning av opioid kan den hämmande effekten dämpas och undvikas. Detta visar sig dock ske på bekostnad av sederande och hypotension (Small & Laycock, 2020).

Anestesimetoder

Generell anestesi

Generell anestesi innebär bortfall av alla sensationer i hela kroppen kopplat med medvetslöshet (Bodelsson et al., 2011). Generell anestesi kan delas in i inhalationsanestesi, total intravenös anestesi (TIVA) eller balanserad anestesi som är en kombination av inhalationsanestetika och intravenösa opioider (Næss & Strand, 2011). Enligt Zetterström (2016) drabbas ofta patienter som genomgått generell anestesi av postoperativa komplikationer såsom smärta, illamående, kräkningar och andningsproblem med risk för hypoxi. Den anestesirelaterade mortalitetsrisken anses vara något högre vid generell anestesi än vid regional (Zetterström, 2016). En stor metaanalysstudie av Pucher et al. (2014) visar att så mycket som upp till 50 % av patienterna som genomgått ett kirurgiskt ingrepp på mer än 2 timmar upplever någon form för postoperativ komplikation. Författarna menar sig också ha visat att postoperativa korttidskomplikationer negativt påverkar både långtidsöverlevnad och sjukdomsfri överlevnad efter kirurgi (Pucher et al., 2014). Early recovery after surgery (ERAS) är ett koncept som utvecklats för att patienter ska genomgå operationsförloppet snabbt och på bästa möjliga sätt, det vill säga aktiva åtgärder mot smärta, illamående, trötthet kan ge snabbare mobilisering, mindre komplikationer och färre vård dygn på sjukhus (Næss & Strand, 2011). Enligt ERAS guidelinerna finns det studier som visar att regional anestesi vid höft- och knäkirurgi ger patienten ett bättre postoperativt förlopp jämfört med generell anestesi. Ett fåtal studier visar också på att regional anestesi kan ge fördelar som färre tromboemboliska och hjärt- och lungsjukdom komplikationer (Wainwright et al., 2020).

Regional anestesi

Hippokrates (470–400 f.Kr.) talade först om "hjärnans vatten", när han försökte behandla hydrocefalus genom att utföra en ventrikulär punktion (Brill et al., 2003). År 1692 noterade Val-salva en vattnig vätska runt en hunds ryggmärg och år 1764 beskrev Domenico Cotugno cerebrospinalvätskan (CSF) i sin skrift *De Ischiade Nervosa Commentarius*. År 1825 beskrev Magendie dess cirkulation och myntade namnet CSF.

I New York 1885 utförde neurologen Leonard J. Corning oavsiktligt den första epidurala

analgesin genom att injicera kokain mellan de nedre ryggkotornas dorsala utskott; med avsikten att behandla sin patients problem med onani. August Bier (1861–1949) är känd som den intratekala anestesis fader som formulerade teorin om att hans teknik, vilken han kallade "kokainisering av ryggmärgen", skulle kunna ge den smärtlindring som krävs för större operationer. Den 16 augusti 1898 utförde Bier och hans assistent Hildebrandt intratekal anestesi med kokain på varandra vid Royal Chirurgical Clinic i Kiel. Rudolph Matas (New Orleans, 10 november 1899), var den första i USA som använde intratekal anestesi och troligtvis den första som injicerade morfin i subaraknoidalrummet. År 1937 (52 år efter Cornings upptäckt av epiduralanestesi och 39 år efter Biers intratekala anestesi) använde Soresi en kombination av epidural och intratekal analgesi. Det tog därefter ytterligare 42 år tills Ion Curelaru med kollegor (Rumänien) år 1979 åter använde kombinationen av intratekal-epiduralanestesi (Brill et al., 2003).

Central nervblockad är en form av regional anestesi, dvs att alla sensationer eliminerats endast från den del av kroppen där operationen skall genomföras (Bodelsson et al., 2011). Centrala nervblockader innefattar spinal-, epidural- och sakralanestesi. Vid centrala nervblockader erhålls ett temporärt avbrott av sensorisk, motorisk och autonom nervtransmission. Påverkan på den autonoma nervtransmissionen kan medföra konsekvenser för hemodynamiken och den generella neurologiska funktionen. Användandet av centrala nervblockader medför särskilda förutsägbara fysiologiska effekter, bland annat blodtrycksfall. Då effekterna är förutsägbara kan de hanteras relativt komplikationsfritt, men de bör förväntas och behandlas för att undvika allvarligare komplikationer (arytmi, asystoli) (Lindahl & Winsö, 2016). Centrala nervblockader kan användas till de flesta kirurgiska ingrepp under umbilicus. Blockaderna ger god smärtlindring både peroperativt och i den omedelbara postoperativa fasen. Centrala nervblockader lämpar sig väl som enda anestesi och kan även användas i kombination med generell anestesi (Næss & Strand, 2011). Vid central nervblockad injiceras lokalbedövning i subaraknoidalrummet för spinalblockad respektive epiduralrummet för epiduralblockad. Bupivacain (hyperbar och isobar), Levobupivacain och Ropivacain är de mest använda lokalbedövningsmedlen (Narkosguiden, 2016). Levobupivacain är S-enantiomer av Bupivacain (Burlacu, 2008). Enligt Burlacu (2008) har också Levobupivacain signifikant lägre hjärt- och neurotoxiska effekter än Bupivacain men samma duration av sensorisk blockad.

Studier visar att centrala nervblockader har positiv effekt i form av kostnadseffektivitet, kortare anestestid, förbättring av patientsäkerhet under anestesi och förkortning av eventuella anesthesiologiska biverkningar hos patienten (Zhong et al., 2019). En studie av Milne et al. (2016) visar också att spinalanestesi vid total knäartroplastik förkortar vårdtillfället med 1,3 dagar och andelen patienter som kunde släppas hem, i stället för till en rehabiliteringsenhet, ökade med 34% jämfört med generell anestesi i kombination med perifer nervblockad. Man har också kunnat se att den totala operationskostnaden för patienter som genomgår ländryggskirurgi i spinalanestesi minskade med 39,6% jämfört med samma typ av ingrepp i generell anestesi (Agarwal et al. 2016).

Alfa-2 agonister

I den tidigaste vetenskapen om adrenerga mekanismer var uppfattningen att adrenerga receptorer var indelade i 2 grupper (Giovannitti et al., 2015). Deras aktion resulterade i antingen excitation eller inhibering av effektorceller. Denna teori var det accepterade konceptet tills farmakologen Raymond P. Ahlquist visade att det fanns 2 subtyper av receptorer i klassen, som han kallade α och β . Ytterligare studier ledde forskare till upptäckten att en av α -receptorerna hämmade frisättningen av neurotransmittorer från det presynaptiska neuronet. Senare utvecklades många alfa-2 agonister för klinisk användning, anesthesiologisk adjuvans inkluderat. Användningen av alfa-2 agonister som anesthesiologisk adjuvans vann ytterligare popularitet när en tidig rapport (1976) från Brodsky och Bravo visade att premedicinering med engångsdos Klonidin minskade risken för hypertensiv kris (rebound hypertension) (Giovannitti et al., 2015).

Belägna i kroppens olika celler finns receptorer med olika strukturer och funktioner. Vid stimulering av de receptorerna initieras eller hämmas mekanismer i kroppen. Följden bestäms av cellens lokalisering, typen av receptor och bindande substans. Adrenerga receptorer är en av tusentals olika G-proteinkopplade receptorer och förekommer uppdelat i två subgrupper: α (alfa) och β (beta) (Giovannitti et al., 2015). Alfa- och betareceptorerna delas sedan ytterligare in i subgrupper beroende på lokalisering, sedan benämns de och sorteras som siffror. Inom alfa-gruppen förekommer uppdelning i alfa-1 receptorer och alfa-2 receptorer, som sedan fördelas ytterligare i 3 subgrupper (Giovannitti et al., 2015). Vilken typ av receptor som läkemedlet stimulerar beror på dess förmåga att binda till en receptor, det vill säga affiniteten hos

det givna läkemedlet (Fredholm et al., 2016). Alfa-2 receptorer finns belägna i centrala nervsystemet. Vid stimulering via alfa-2 agonister kan sedation och analgesi uppnås, samtidigt som effektdurationen av centrala nervblockader förlängs vid adjuvans av en alfa-2 agonist (Munoz et al., 2016).

Intratekala alfa-2 agonister ger analgesi genom att minska frisättningen av C-fiber neurotransmittorer (sensorisk blockad) samt genom hyperpolarisation av postsynaptiska motorneuron i ryggmärgens bakhorn (motorisk blockad) (Solanki et al. 2013). Mekanismen bakom alfa 2 agonisters motorblockad är inte helt fastställd, men mycket talar för att både Klonidin och Dexmedetomidine verkar genom direkt inhibering av impulsöverföring i de stora myeliniserade A- α fibrerna (Ebert et al., 2000). Analgesi genom intravenöst administrerad alfa-2 agonist beror på deras inverkan supraspinalt samt direkt analgetiska och/eller vasokonstringetiska effekt på blodkärl. Locus coeruleus (centrala nervsystemets utgångspunkt för nervceller som producerar noradrenalin) och de bakre rafe kärnan (innehåller stora delar av kroppens serotonerga nervceller) är viktiga centrala nervstrukturer där alfa-2 agonister kan ge sedation och analgesi (Ebert et al., 2000).

Adjuvant behandling innebär att man tillsätter ett sekundärt preparat till ett primärt preparat. Detta genomförs för att skapa en kombination som sammansatt ger den önskvärda effekten och bibehåller den önskvärda effekten vid reducerad dos av det primära preparatet. Detta är möjligt genom att den reducerade doseringen av det primära läkemedlets förlorade effekt kompenseras med tillägget av en adjuvans med liknande verkningsätt. Via denna behandlingsstrategi kan biverkningar och icke önskvärda effekter dämpas. Klonidin och Dexmedetomidine är 2 olika alfa-2 agonister som används inom anestesi och intensivvården. Alfa-2 agonister sederar och ger mild analgesi utan att orsaka större negativ inverkan på patientens andning. Viss skillnad i effekt förekommer mellan de olika preparaten (Entrei et al., 2016).

Tidigare studier antyder att en signifikant skillnad finns mellan Klonidin och Dexmedetomidine. Främst vid smärtans sensorik fanns en signifikant skillnad, med snabbare inträdande effekt samt tid till full effekt. Signifikant skillnad ses också vid längden och stabiliteten av den sensoriska blockaden samt tiden till behov av kompletterande smärtlindring vid användning av Dexmedetomidine. Skillnaden i frekvens och karakteristik av biverkningar är ej signifikant mellan de olika preparaten (Zhang et al, 2015). Det finns ingen studie som jämfört dos ekvivalensen mellan Dexmedetomidine och Klonidin, observationer från vissa studier talar för att

dosen av Klonidin är 1,5–2 gånger högre än Dexmedetomidine (Bajwa et al., 2011). Andra studier talar för att dosen av Klonidin är 10 gånger högre än Dexmedetomidine (Kanazi et al., 2006). Adjuvans av alfa-2 agonister resulterar även i minskad förekomst av postoperativt illamående, ökad smärtkontroll, reducerad förekomst av kompletterande smärtstillande behandling samt stabila hemodynamiska och sympatiska förhållanden. Effekten uppnås utan att påverka tid till uppvaknande eller renal eller kardiell funktion (Munoz et al, 2016).

Klonidin

I en studie av Munoz et al. (2016) undersöks Klonidinet användning inom anestesi. Initialt användes läkemedlet endast som antihypertensiv behandling och övergick senare till att användas mer inom anestesi på grund av sina sedativa egenskaper. I studien uppdagades även att läkemedlet hade ytterligare positiva effekter. Klonidin har exempelvis visats ha effekt via nedsatt behov av smärtstillande preparat, minskat postoperativt illamående och kräkningar (PONV), minskad förekomst av postoperativt "shivering" (dvs. att patienten huttrar), ökad urinproduktion samt sänkt induktionstid vid inhalationsanestesi. Tillägg av adjuvans med Klonidin har visats minska användningen av övriga anestetiska preparat mellan 40–60% (Giovannitti et al., 2015). Vidare har användandet av Klonidin ej påvisat någon negativ inverkan på patientens renala förutsättningar, samt att det ej lyckats påvisas signifikans i förlängd tid i uppvakning efter anestesi när klonidin använts som adjuvans (Munoz et al., 2016). Klonidin har även en kardiodepressiv effekt, vilket innebär att patientens medelartärtryck (MAP) och pulsfrekvens sjunker (Entrei et al., 2016). Klonidin verkar i synergi med lokalanestetika med främst en ökning i durationen av analgesi (Zhang et al., 2015). Vid initial dosering kan en sänkning av blodtrycket ses på grund av stimulering på hjärnstammens adrenerga receptorer. En kortvarig ökning i patientens blodtryck kan ibland observeras detta sker via parallell alfa-1 stimulering. Vid snabb utsättning av Klonidin efter lång administrering kan hypertensiv kris (rebound hypertension) uppkomma (Giovannitti et al., 2015).

Dexmedetomidine

Dexmedetomidine är en selektiv alfa-2 agonist. Dexmedetomidine har ett verkningsätt som minskar frisättningen av noradrenalin i kroppens sympatiska nervändslut, detta visar sig ha en

kardiodepressiv effekt likt Klonidin. Däremot är den kardiodepressiva effekten hos Dexmedetomidine dosberoende. Vid lägre doseringen kan hypotension och bradykardi förekomma och vid högre doser ökar den perifera vasokonstriktionen, vilket resulterar i högre MAP men fortsatt tendens till bradykardi (Entrei et al., 2016). Denna reaktion resulterar i en sänkt stressrespons ifrån patienten, sänkningen kan innebära ett extra skydd för intraoperativa patienter med kroniska hjärtsjukdomar. Dexmedetomidine är till skillnad från Klonidin en selektiv alfa-2 agonist. Selektiviteten gör att Dexmedetomidine har en högre affinitet till alfa-2 receptorer än Klonidin, en högre affinitet gör att Dexmedetomidine är mer särskiljande mellan alfa-1 och 2 receptorerna. Skillnaden är betydelsefull då Dexmedetomidine binder med affinitet (1600:1, alfa-2: alfa-1) och Klonidin (200:1, alfa-2: alfa-1) (Zhang et al., 2015). Denna skillnad föreslår en högre grad av sedering och analgesi och i ringa grad påverkan på hemodynamiska förhållanden.

Syfte

Att sammanfatta aktuell forskning angående alfa-2 agonister givna som intravenös, epidural eller intratekal adjuvans till central nervblockad; en effektdurationsjämförelse mellan Klonidin och Dexmedetomidine avseende tid (i minuter) från administration till kompletterande analgetika postoperativt.

Metod

Vald metod för att besvara frågeställningen kommer en systematisk litteraturstudie att genomföras. En systematisk litteraturstudie genomförs för att, utifrån en preciserad fråga eller problem, sammanfatta det rådande kunskapsläget inom ett ämne. En litteraturstudie ska uppfylla höga krav på tillförlitlighet och ska följa principer som minimerar risker för att slump, syste-

matiska fel eller subjektiva värderingar påverkar slutsatserna. En litteraturstudie ska även rapporteras på ett sådant sätt att läsaren har en möjlighet att granska hur översikten har tagits fram (SBU, 2017).

Urval

Enligt SBU (2020), är första steget i insamlingsprocessen att specificera frågan med stöd av ett strukturerat format. Detta standardiserade format har i praktiken fungerat som inklusions- och exklusionskriterier. För systematisk litteraturstudie med kvantitativ ansats rekommenderas begreppet PICO (på svenska: Population, Intervention, Kontroll, Utfall) för att strukturera frågor om effekter av behandlingar eller interventioner. PICO innebär att fyra delar av frågan ska specificeras: 1. för vilka patienter eller personer är det relevant att undersöka effekten av interventionen? 2. Vilken är interventionen? 3. Vad kan fungera som kontrollåtgärd? 4. Vilka positiva och negativa utfall av interventionen är vi intresserade av och hur ska de mätas? De studier som uppfyller PICO kommer att inkluderas medan övriga studier kommer att exkluderas (SBU, 2020).

Vid fulltextgranskning av artiklarna har följande PICO-kriterier beaktats;

Population: Kvinnor och män i ASA (American Society of Anesthesiologists) klass I-III, ålder >18 år. Patientgrupp som genomgått elektiv kirurgi med central nervblockad baserad på Bupivacain/Levobupivacain med Klomidin respektive Dexmedetomidine som adjuvans. Elektiv kirurgi definieras enligt Svensk MeSH som kirurgiska ingrepp som kan senareläggas eller inte genomföras alls utan fara för patienten. Hit hör ingrepp för att avhjälpa icke livshotande medicinska problem eller tillstånd som ger psykisk stress eller leder till eventuell annan risk för patienten, som till exempel kosmetisk kirurgi eller sterilisering (Karolinska institutet, 2021).

Intervention: Central nervblockad på Bupivacain/Levobupivacain med adjuvans av Klomidin, Dexmedetomidine.

Kontroll: RCT studier baserat på 3 grupper, Dexmedetomidine, Klomidin och placebo.

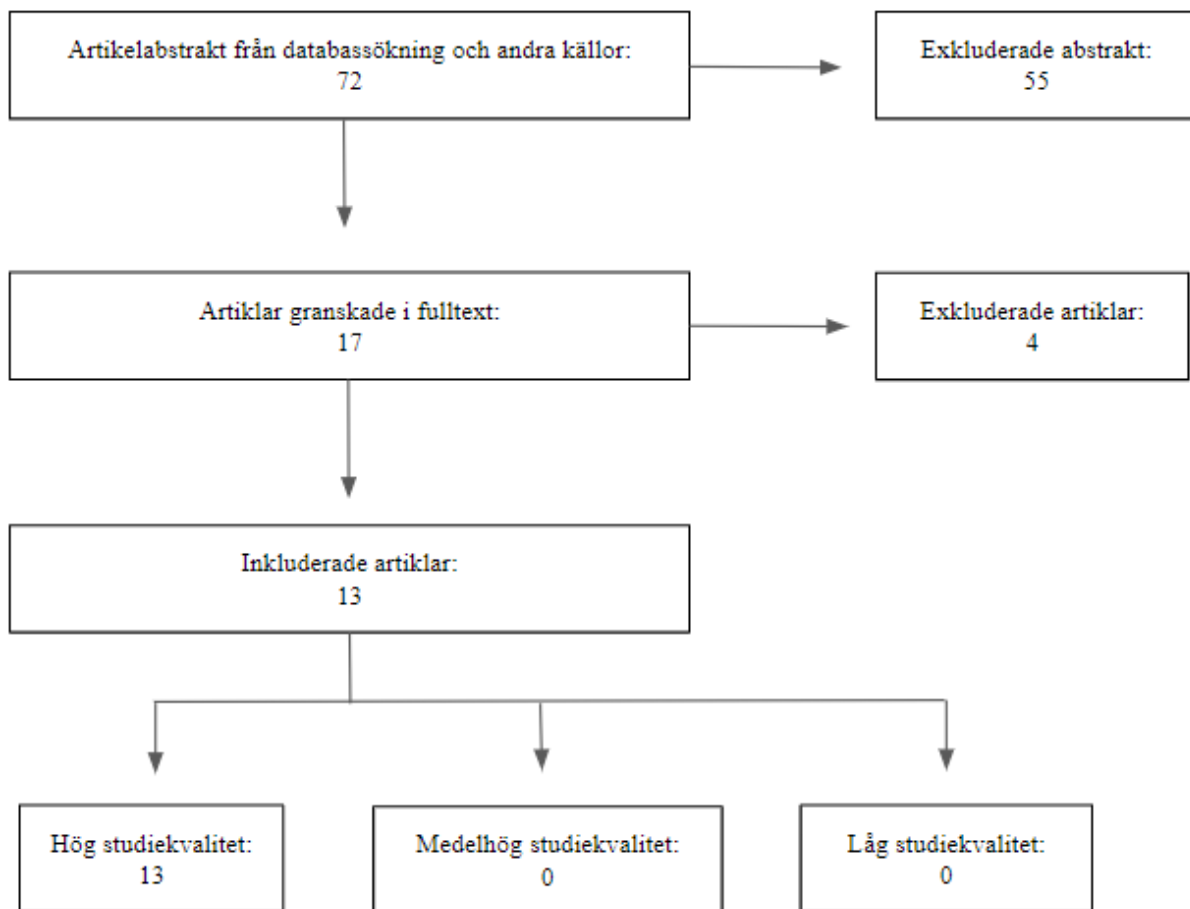
Utfall: Undersöka analgetisk effektduration (tid i minuter från administration till första kompletterande analgetika) av central nervblockad på Bupivacain/Levobupivacain med Klomidin respektive Dexmedetomidine (givet intratekalt, epiduralt eller intravenöst) som adjuvans.

Datainsamling

En första pilotsökning genomfördes i LUBsearch (Lunds universitets portal till e-resurser). Därefter genomfördes artikelsökning i Pubmed och Cinahl. I de fall då sökorden inte funnits som MeSH-termer eller Subject headings (Cinahl) har det gjorts en fritextsökning tillsammans med booleska termer som AND, OR, och NOT. Nyckelord/fritext: Clonidine, Dexmedetomidine, Spinal*, Intrathecal*, Epidural*, Postoperative analgesia (* = ett trunkerings-tecken som tillåter sökning på alla böjningar av den markerade ordstammen). De mest relevanta träffarna valdes och kompletterades ytterligare med så kallad kedjesökning det vill säga att artiklar söktes från referenslistor i de artiklar som funnits i första ledet (SBU, 2017). Studi-ens artikelsökning genomfördes med kriterier om att artiklar skulle vara skrivna år 2010 eller senare och vara skrivna på antingen svenska eller engelska. Artiklar som ej uppfyllde de krite-rierna sorterades bort direkt. Studier som uppfyllde definierade PICO-kriterier inkluderades. Därefter gjordes ytterligare ett urval via titelgranskning. Artiklar som valdes för fortsatt granskning ansågs vara intressanta för syftet varpå abstrakt granskades. Sammanlagt granska-des 72 abstrakt och 55 exkluderades då abstraktet ansågs irrelevant för föreliggande studies syfte. Vid sökning i LUBsearch upptäcktes dubletter av artiklar som funnits i Cinahl (4) och Pubmed (3) och därmed exkluderades. Vidare valdes 17 artiklar ut för fulltextgranskning samt granskning av kvalitet, i denna fasen exkluderades 4 artiklar då de ej motsvarade inklusions-kriterierna. 13 kvantitativa artiklar granskades därmed i fulltext och inkluderades i förelig-gande resultatavsnitt (Figur 1). Zhang et al. (2015) genomförde en review-studie på respektive läkemedel gällande olika användningsområden. Det innefattade också olika användningsom-råden: motorisk och sensorisk blockad samt tid till fullständig blockad, men också tid till första kompletterande analgesi. Zhang et al. (2015) har däremot endast använt sig av admini-strering av alfa-2 agonisterna intratekalt. Föreliggande studie valde att basera resultat genom granskning av tillgänglig litteratur enligt kriterier angivna ovan. Vid granskning visade artik-larna skilja sig i administreringsätt, därför beslutade författarna av föreliggande studie att också granska och presentera eventuella skillnader som uppstår vid olika administreringsätt.

Tabell 1, sökschema

Databas	Sökning	Sökord	Datum för sökning	Antal träffar	Antal granskade	Urval 1 = relevant abstrakt	Urval 2 = granskad fulltext	Använda studier
PubMed	#1	clonidine	2021-03-04	18406	0	-	-	-
PubMed	#2	dexmedetomidine	2021-03-04	6664	0	-	-	-
PubMed	#3	intrathecal*	2021-03-04	24564	0	-	-	-
PubMed	#4	spinal*	2021-03-04	125711	0	-	-	-
PubMed	#5	epidural*	2021-03-04	13431	0	-	-	-
PubMed	#6	postoperative analgesia	2021-03-04	27032	0	-	-	-
PubMed	#7	#1 AND #2 AND #4	2021-03-04	38	12	7	5	4
PubMed	#8	#1 AND #2 AND #3	2021-03-04	21	3	1	1	1
PubMed	#9	#1 AND #2 AND #6	2021-03-04	52	12	9	4	2
PubMed	#10	#1 AND #2 AND #5	2021-03-04	20	3	2	0	0
Cinahl	#11	Clonidine	2021-04-15	2109	0	-	-	-
Cinahl	#12	Dexmedetomidine	2021-04-15	2007	0	-	-	-
Cinahl	#13	Spinal anesthesia	2021-04-15	6234	0	-	-	-
Cinahl	#14	#11 AND #12 AND #13	2021-03-04	43	13	4	1	0
Cinahl	#15	#11 AND #12 AND #13 NOT shivering (fritexxt)	2021-03-04	41	12	4	0	-
LUB-search	#16	dexmedetomidine	2021-03-09	23498	0	-	-	-
LUB-search	#17	clonidine	2021-03-09	10796	0	-	-	-
LUB-search	#18	intrathecal*	2021-03-09	35528	0	-	-	-
LUB-search	#19	#16 AND #17 AND #18	2021-03-09	74	15	10	6	6
	+	kedjesökning		4	2	0	-	-



Figur 1, flödesschema (SBU, 2017)

Analys av data

Enligt SBU (2020) rekommenderas analys av GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) för bedömning av resultat från kvantitativa studier. GRADE syftar till att på ett strukturerat och transparent sätt bedöma osäkerheter och risker i det sammanvägda resultatet. En GRADE-bedömning görs därmed per utfallsmått. Till skillnad från äldre system är inte kvaliteten på ingående studier den enda utgångspunkten för en bedömning av om resultatet är tillförlitligt. Bristande samstämmighet mellan ingående studier och problem med överförbarhet är några andra faktorer som påverkar tillförlitligheten.

GRADE kan ses som ett teoretiskt ramverk där resultatet granskas ur olika synvinklar (riskområden, eng. domains) (SBU, 2020).

De artiklar som har inkluderats i föreliggande studie har först granskats var för sig av författarna enligt SBU-mall för GRADE-systemet (Bilaga 1). Mallen bestod av 5 huvudrubriker med tillhörande frågor där alternativ om “ja”, “nej”, “oklart” eller “ej tillämbart” besvaras. “Ja” gav 2 poäng, “Nej” gav 0 poäng, “Oklart” gav 0,5 poäng och “Ej tillämbart” gav 0 poäng. GRADE-granskningen diskuterades därefter gemensamt där svaren granskades och en sammanvägd bedömning om metodologiska brister gjordes. Artiklarna skulle ha sammanlagt minst 25 poäng för att få ingå i föreliggande studies resultat. >30 poäng räknades som hög kvalitet, 25–30 poäng räknades som medelhög och 0–25 poäng ansågs som låg kvalitet (Bilaga 2).

Sammanställning

Data och tabellering har extraherats från de studier som har kvalitetsgranskats. Resultaten har sammanvägts i en modifierad metaanalys utifrån en förenklad variant av metoder som beskrivs i Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården – En handbok (SBU, 2017). Förenklingen består i att ingen hänsyn tagits till eventuella konfidensintervall-beräkningar. De enskilda studiernas tyngd (= styrka) har genomförts genom viktning utifrån antalet testsubjekt där tyngden utgått ifrån hur stor andel av det totala antalet testsubjekt som ingått i den enskilda studien.

Forskningsetiska avvägningar

Enligt Helsingforsdeklarationen (2018) är en av de mest grundläggande principerna i deklarationen är att omsorgen om individen alltid måste gå före vetenskapens och samhällets intressen. Samtycke är också en grundläggande princip och ska inhämtas för forskning som använder sig av data för insamling, analys, lagring och användning för ny praxis. Vidare anges att alla tänkbara försiktighetsåtgärder måste vidtas för att respektera deltagarnas privatliv och behandla patientinformation konfidentiellt samt för att minimera den inverkan studien kan ha på deltagarnas fysiska och psykiska integritet och personlighet (Helsingfors-deklarationen,

2018). Enligt Arlebrink (1996) är sjuksköterskan samtidigt skyldig att använda, förbättra och utveckla sina kunskaper och färdigheter. Skyldigheten att förbättra omvårdnadsteorier och färdigheter förutsätter forskning inom omvårdnad och hälsovård (Arlebrink, 1996). En systematisk litteraturstudie behöver inget nytt godkännande från en etiknämnd (Vetenskapsrådet, 2017). Fram till 1995 var USA, Europa och Japan länderna som stod för den största andelen medicinsk forskning (Maggon, 2004). Den första utvecklingen av Good clinical practice (GCP) (en internationell standardkvalitet vilken regeringar sedan kan överföra till föreskrifter för kliniska prövningar som involverar människor) för forskning i Indien påbörjades 1995 (Maggon, 2004). År 2005 gick Indien med på att följa TRIPS-avtalet 2005 (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) är ett internationellt rättsavtal mellan World Trade Organisation länderna) (Yee, 2012). Avtalet förändrade det sätt som Indien erkänner immateriella rättigheter och förändrade forskningsmiljön på ett sätt som gjorde det möjligt för utländska företag att genomföra kliniska prövningar i Indien. Det spekulerades redan då om Indien skulle vara den föredragna globala destinationen för många typer av kliniska prövningar och hur man trots den stora tillväxten skulle kunna säkerställa etik och integritet i klinisk forskning. År 2007 inrättades ett Kliniska prövningsregistret av Indian Council of Medical Research, med avsikt att förbättra Indiens forskningsmiljö för kliniska prövningar. År 2008 inrättade samma grupp ökad reglering vilket var nödvändigt för att säkerställa forskningsintegritet och allmän säkerhet i kliniska prövningar. Från år 2009 skedde en betydande expansion i kliniska prövningar i Indien (Yee, 2012). Under 2013 infördes många reglerande förändringar som ledde till att antalet kliniska prövningar minskade samtidigt som man uppmärksammade etiska utmaningar med klinisk forskning i Indien (Gupta & Kumar, 2014). Man införde då förändringar av ansvarsområden samt att forskarna var tvungna att registrera alla kliniska prövningar i det Kliniska prövningsregistret där processen med informerat samtycke måste innehålla all information både i textdokumentet och en muntlig beskrivning. Forskarna var också tvungna att snabbt rapportera allvarliga biverkningar till studiens sponsor, etikkommittén och myndighetens tillsynsmyndighet. Alla kliniska prövningar är skyldiga att följa allmänt tillgängliga betalningsformler för att beräkna hur mycket pengar som ska utbetalas vid dödsfall eller annan allvarlig negativ effekt. För utländska företag som forskar i Indien är motivationen vanligtvis lägre kostnader jämfört med jämförbar forskning någon annanstans. Indien är också en nation med en stor och varierad befolkning. Många potentiella forskningsdeltagare i Indien har heller inte mottagit någon tidi-

gare medicinsk behandling vilket ofta gör att kliniska prövningar får ett renare och bättre resultat. Indien har också en välutbildad arbetskraft och många forskningsanläggningar som uppfyller internationella standarder för god klinisk praxis (Gupta & Kumar, 2014).

Samtliga studier som använts i arbetet har granskats och godkänts av etisk kommitté samt gjorts på patienter med informerat samtycke och där hänsyn tagits till såväl patientens hälsa som integritet. Etikprövningen har tydligt framgått i artikeln eller tidskriften. Både materialet och resultatet i studien har behandlats med syftet om ett objektiva arbetssätt.

Resultat

Totalt inkluderades 13 studier, samtliga randomiserade kontrollstudier av hög kvalitet. I studierna ingick totalt 940 deltagare, som i tillägg till central nervblockad med lokalbedövning, fick adjuvant behandling med antingen Dexmedetomidine eller Klonidin. Studierna som genomförts har haft jämnt fördelat antal deltagare (kvinnor och män) för vardera läkemedlet. I 2 av studierna behandlades deltagarna med epiduralt administrerad adjuvans, i 4 av studierna fick deltagarna intravenöst administrerad adjuvans och i resterande 7 studier erhöll deltagarna intratekalt administrerad adjuvans. Effektdurationen (tid i minuter från administration till kompletterande analgetika) var dokumenterat i det postoperativa förloppet i förhållande till ett gränsvärde till kompletterande analgetika, med hjälp av smärtskattningsskalorna VAS och VRS eller på patientens begäran om kompletterande analgetika.

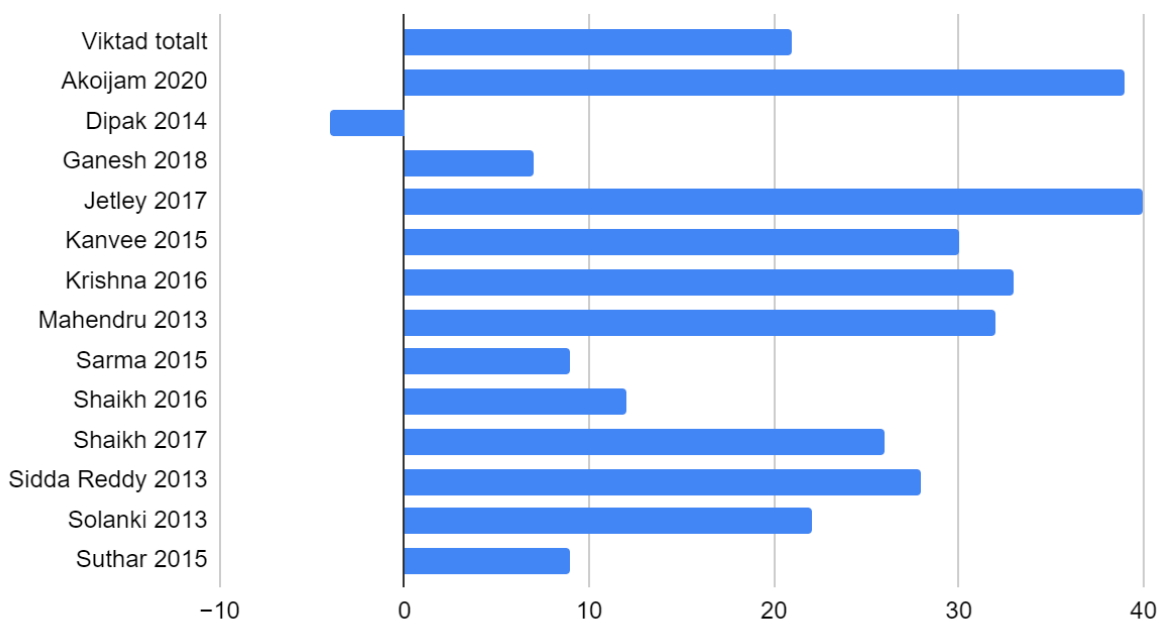
Det samlade underlaget visade en tidsvinst på cirka 21% till fördel för Dexmedetomidine i effektduration (Tabell 2, Figur 2). Tolv av de studier som granskats redovisar resultat som tyder på att Dexmedetomidine för med sig signifikant förmåga för effektiv smärtlindring genomgående under anestesi samt en effekt som sträcker sig längre in i det postoperativa förloppet (Tabell 2). Det är en varierande spridning i materialet från större tidsvinster, via måttliga skillnader i 3 av studierna. En studie (Dipak & Chaudhary, 2014) visade att Dexmedetomidine vara underlägsen till Klonidin som adjuvans vid centrala nervblockader, däremot ansågs skillnaden mellan de olika preparaten vara insignifikant. Samtliga studier presenterar också resultat om patientens hemodynamiska förhållanden samt centrala nervblockaders motoriska och

sensoriska egenskaper vid samtidigt adjuvans av de två olika alfa-2 agonisterna.

Tabell 2

	Antal deltagare	Effektduration Klonidin (minuter)	Effektduration Dexmedetomidine (minuter)	Tidsskillnad (%)	Vikt (n/n tot)	Tidsskillnad viktad (%)
Akoijam m fl 2020 Studie 10	100	180	250	39	100/940	4,15
Dipak m fl 2014 Studie 13	90	350	337	-4	90/940	-0,39
Ganesh m fl 2018 Studie 2	100	345	367	7	100/940	0,75
Jetley m fl 2017 Studie 8	60	175	245	40	60/940	2,55
Kanvee m fl 2015 Studie 9	50	379	492	30	50/940	1,60
Krishna m fl 2016 Studie 12	100	268	357	33	100/940	3,51
Mahendru m fl 2013 Studie 4	60	185	244	32	60/940	2,04
Sarma m fl 2015 Studie 1	100	310	337	9	100/940	0,96
Shaikh m fl 2016 Studie 7	60	308	343	12	60/940	0,77
Shaikh m fl 2017 Studie 5	60	364	457	26	60/940	1,66
Sidda-Reddy m fl 2013 Studie 3	50	191	244	28	50/940	1,49
Solanki m fl 2013 Studie 6	60	678	824	22	60/940	1,41
Suthar m fl 2015 Studie 11	50	309	336	9	50/940	0,48

Tidsskillnad (%) totalt



Figur 2, Tidsskillnad (%) totalt

Det samlade underlagets evidensstyrka bedöms vara måttligt stark enligt GRADE (Tabell 3). Samtliga studier var randomiserade kontrollstudier med varierande spridning, från förlängning av effektduration på upp till 40% till förkortning på 4%.

Tabell 3, evidensgradering av artiklar enligt GRADE

Studier, patienter	Design	Studiekvalitet	Överensstämmelse	Överförbarhet	Öprecisa data	Publicationsbias	Effektstorlek	Dos-respons	Förväxlingsfaktor
13, 940	RCT ⊗⊗⊗⊗	+1*	-1**	0	0	0	+1***	+1****	0

- *Blindning förekommer i studier.
- **Överensstämmande resultat i alla (förutom 1 studie som visar ej signifikant resultat i jämförelse).
- ***Noggrant utförda mätningar förekommer i alla valda artiklar.
- ****Samtliga arbeten är fokuserade på att undersöka dos-responsen mellan de olika läkemedlen.

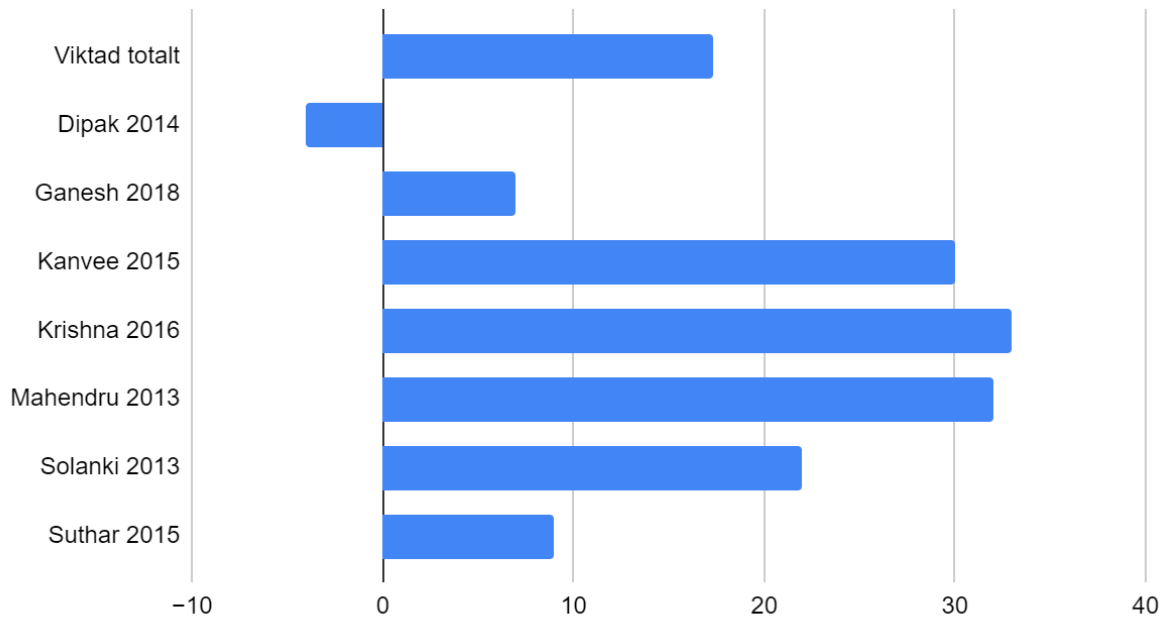
Delresultat intratekal adjuvans med alfa-2 agonist

I de studier som genomförts med intratekal adjuvans visar att fördelen för Dexmedetomidine är något mindre än den övergripande sammanfattningen. Fyra av studierna visade på cirka 20–30% förlängning av effektdurationen och resten av i förhållande till övriga inkluderade studier med Dexmedetomidine, där tidsskillnaden var mindre än 10% eller försämring (Dipak och Chaudhary, 2014). I detta samlade underlag blev tidsskillnaden 17.32% till Dexmedetomidinets fördel (Tabell 4, Figur 3).

Tabell 4

	Antal deltagare	Effektduration Klonidin (minuter)	Effektduration Dexmedetomidine (minuter)	Tidsskillnad (%)	Vikt (n/n tot)	Tidsskillnad viktad (%)
Dipak m fl 2014 Studie 13	90	350	337	-4	90/510	-0,71
Ganesh m fl 2018 Studie 2	100	345	367	7	100/510	1,37
Kanvee m fl 2015 Studie 9	50	379	492	30	50/510	2,94
Krishna m fl 2016 Studie 12	100	268	357	33	100/510	6,47
Mahendru m fl 2013 Studie 4	60	185	244	32	60/510	3,77
Solanki m fl 2013 Studie 6	60	678	824	22	60/510	2,59
Suthar m fl 2015 Studie 11	50	309	336	9	50/510	0,89
Totalt	510				510/510	17,32

Tidsskillnad (%) intratekalt



Figur 3, tidsskillnad (%) intratekal adjuvans

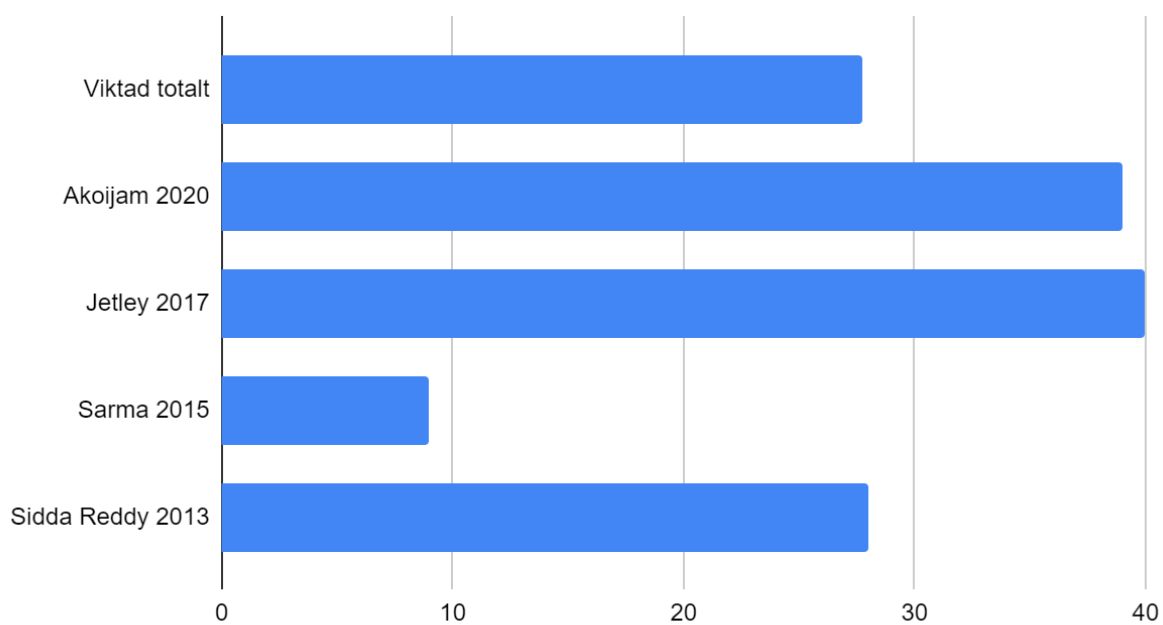
Delresultat intravenös adjuvans med alfa-2 agonist

När de studier som genomförts på intravenös adjuvans sammanställdes var tidsvinsten betydligt mer uttalad. Här var det totala utfallet på 27.76% i effektduration med Dexmedetomidine. Samtliga studier gav Dexmedetomidine en signifikant fördel om än med varierande skillnader på mellan 9–40% (Tabell 5, Figur 4).

Tabell 5

	Antal deltagare	Effektduration Klonidin (minuter)	Effektduration Dexmedetomidine (minuter)	Tidsskillnad (%)	Vikt (n/n tot)	Tidsskillnad viktad (%)
Akoijam m fl 2020 Studie 10	100	180	250	39	100/310	12,58
Jetley m fl 2017 Studie 8	60	175	245	40	60/310	7,75
Sarma m fl 2015 Studie 1	100	310	337	9	100/310	2,91
Sidda-Reddy m fl 2013 Studie 3	50	191	244	28	50/310	4,52
Totalt	310				310/310	27,76

Tidsskillnad (%) intravenöst



Figur 4, tidsskillnad (%) intravenös adjuvans

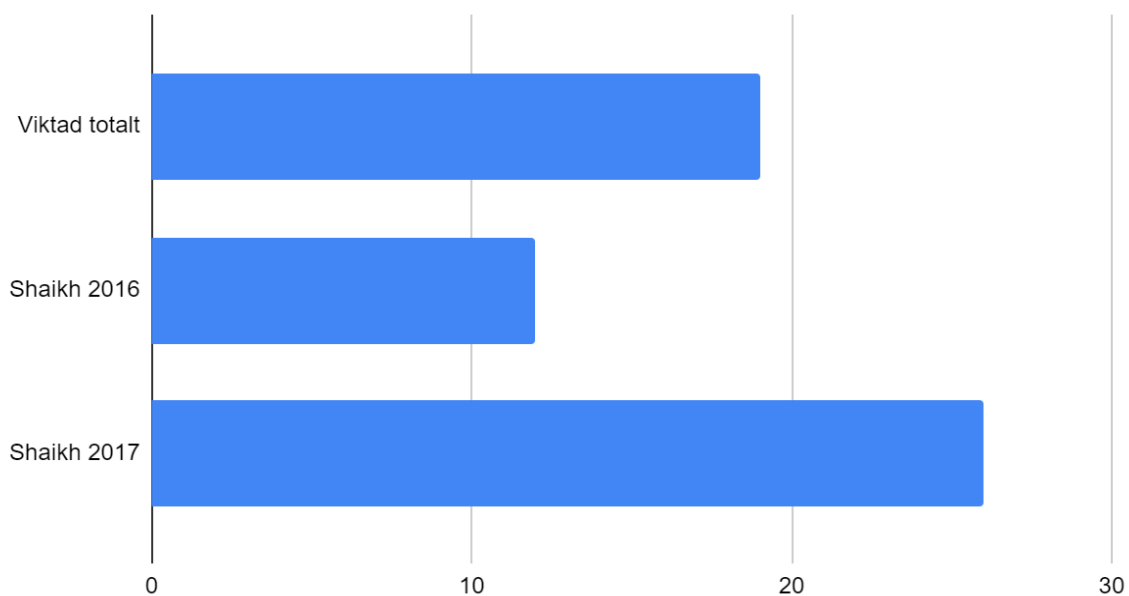
Delresultat epidural adjuvans med alfa-2 agonist

De 2 studier som gjordes på epidural adjuvans visar på liknande resultat som för intratekal adjuvans. Dexmedetomidine hade endast 19% tidsvinst i effektduration mot Klonidin (Tabell 6, Figur 5).

Tabell 6

	Antal deltagare	Effektduration Klonidin (minuter)	Effektduration Dexmedetomidine (minuter)	Tidsskillnad (%)	Vikt (n/n tot)	Tidsskillnad viktad (%)
Shaikh m fl 2016 Studie 7	60	308	343	12	60/120	6
Shaikh m fl 2017 Studie 5	60	364	457	26	60/120	13
Totalt	120				120/120	19

Tidsskillnad (%) epiduralt



Figur 5, tidsskillnad (%) epidural adjuvans

Diskussion

Metoddiskussion

Föreliggande studie genomfördes med ändamål att sammanställa det aktuella kunskapsunderlag som finns vid adjuvans av alfa-2 agonister till central nervblockad. Enligt SBU (2014) innebär en litteratursammanställning normalt att systematiskt sammanfatta vilken kunskap som förekommer inom ett område/ämne med hjälp av en meta-analys. En meta-analys innebär att det används statistiska metoder för att kombinera variabler ifrån olika primärkällors resultat. Det sammanlagda resultatet ska ge ett mått på den genomsnittliga effekten av en intervention och utmynnar normalt i medelvärdesskillnader (SBU, 2014). Då föreliggande uppsats modifierade metod, innebar att ingen hänsyn är tagen till eventuella skillnader i den statistiska felmarginalen (konfidensintervall) kan resultatet ha påverkats då det inte med 95 % säkerhet kan antas att våra presenterade värden (viktad tidsskillnad) finns inom de sanna felmarginalerna (Jakobsson, 2011).

Artikelsökningar utfördes via Pubmed, Cinahl och LUBSearch. Trots utförda sökningar påträffades inget material i de angivna databaserna som överensstämde med studiens syfte och var genomförda i länder utanför Indien. Däremot så uppfyller Indien idag, som tidigare nämnt under forskningsetiska avvägningar, god internationell standard för klinisk praxis (Gupta & Kumar, 2014). Samtliga studier som använts i arbetet har granskats och godkänts av etisk kommitté samt gjorts på patienter med informerat samtycke och där hänsyn tagits till såväl patientens hälsa som integritet. Författarna av föreliggande studie har därför valt att anse materialet som trovärdigt och användbart.

Samtliga artiklar ansågs efter granskning enligt GRADE vara av hög kvalitet (SBU, 2014). I samtliga 13 inkluderade studier är förutsättningarna uppfyllda för de olika ingående signifikansprövningar som är utförda i studierna. Samtliga studier är RCT-studier och medför hög kvalitet enligt GRADE-systemet. Granskade resultat och slutsatser presenterade liknande utfall, vilket i studiens kontext anses lyfta tillförlitligheten angående studiens resultat.

Inkluderade artiklar har använt sig av VAS och VRS-skalan för att gradera den postoperativa smärtan, vilket ger sammanställningen av resultatet en naturlig stringens.

Inkluderade artiklarna visade sig använda olika administreringsätt av adjuvans. Författarna till föreliggande studie beslöt därför att presentera en total sammanställning av resultatet (Tabell 2) samt även redovisa olika effektmått tillhörande och sedan uppdelat (Tabell 4, 5, 6) mellan de olika administreringsätten. Diskussion hölls förekom mellan författarna för att avgöra huruvida detta medförde svaghet till studien, då studien ej medförde logisk följdriktighet angående PICO-metodens genomförande. Liggande stapeldiagram infördes därför för att klargöra skillnaden i effektdurationer detta tillsammans med ett övergripande resultatet. De läkemedel som inkluderats studierna finns tillgängliga och används internationellt inom modern hälso- och sjukvård.

Resultatdiskussion

Fyndet som gjorts i föreliggande studie visar på förlängd analgetisk effektduration (tid i minuter) med adjuvans av både Klonidin och Dexmedetomidine i jämförelse med placebo. Dexmedetomidine ger i jämförelse med Klonidin generellt förlängd analgetisk effektduration med 21% (Tabell 2). Mer specifikt ger Dexmedetomidine i jämförelse med Klonidin förlängd analgetisk effektduration med 19% vid epiduraladministration (Tabell 6), 17% vid intratekal administration (Tabell 4) och 28% vid intravenös administration (Tabell 5). Resultatet om generell analgetiska effektduration styrks och kan anses mer trovärdigt då metananalysen av Zhang et al. (2016) har påvisat likvärdigt resultat. Som tidigare nämnt under bakgrund är mekanismen bakom alfa-2 agonisters analgetiska effekter ännu ej helt fastställd (Ebert et al., 2000). Det finns heller ingen studie som jämfört och fastställt dosekvivalensen mellan Dexmedetomidine och Klonidin. En reviewartikel på Dexmedetomidine av Shagufta och Erum (2014) skriver att dosen bör individualiseras och titreras till önskad klinisk effekt uppnås. Dosreduktion är nödvändig hos äldre patienter eller personer med nedsatt lever- eller njurfunktion. Shagufta och Erum (2014) konkluderar med att Dexmedetomidin är ett mycket användbart tillskott till läkemedelsfamiljen inom anestesi. Dexmedetomidine har ett brett användningsområde men också många bieffekter som kräver samtidig vaksamhet vid användning. Hög kostnad kan dessutom ses som en begränsande faktor (Shagufta & Erum, 2014). Utifrån begränsad erfarenhet av Dexmedetomidinets verkan och effekt i tidigare studier, samt resultatet från föreliggande studie, kan det därför ifrågasättas huruvida den generellt förlängda effektdurationen med Dexmedetomidine som påvisats utgör klinisk skillnad.

Minst förlängning av effektduration med Dexmedetomidine i jämförelse med Klonidin påträffades i gruppen av deltagare som fått adjuvant behandling med alfa-2 agonist intratekalt. I studierna av Dipak et al. (2014), Ganesh & Krishnamurthy (2018), Suthar et al. (2015) och Solanki et al. (2013) var dosförhållandet mellan Dexmedetomidine och Klonidin 1:10, i studien av Krishna et al. (2016) 1:7,5 och i studierna av Mahendru et al. (2013) och Kanvee et al. (2015) 1:6 respektive 1:1,5. Skillnaden i effektduration mellan Dexmedetomidine och Klonidin var -13, 22, 27, 146, 91, 54 respektive 113 minuter. Med undantag av studien av Solanki et al. (2013) kan det även här tyda på att dosförhållandet 1:2 mellan Dexmedetomidine och Klonidin ger större fördel för Dexmedetomidine i effektduration än dosförhållandet 1:10. Dosförhållandet 1:10 kan eventuellt vara en del av förklaringen till varför Dipak et al. (2014) fick ett negativt resultat för Dexmedetomidine. Samtidigt motsäger det också resultatet i studien av Solanki et al. (2013), som precis som Dipak et al. (2014), använde dosförhållandet 1:10 men redovisar en betydande tidsvinst för Dexmedetomidine. Det är möjligt att skillnaden mellan Dipak et al. (2014) och Solanki et al. (2013) kan förklaras av olikheter i andra variabler så som typ av kirurgi eller lokalbedövning. Deltagarna i studien av Solanki et al. (2013) genomgick "lower limb surgery" (lättare fot-, ankel- och knäkirurgi) samt administrerades intratekalt 15 mg hyperbar Bupivacain + 5 µg/50 µg Dexmedetomidine/Klonidin. Enligt Sng et al. (2018) kan baricitet av lokalbedövningsmedel också vara en viktig avgörande faktor för fördelningen av bedövningsmedel i det intratekala utrymmet, och därmed nivån av centrala nervblockaden. Flera studier har jämfört hyperbar Bupivacain och isobar Bupivacain i central nervblockad. Hyperbar Bupivacain kan tyckas vara associerad med mer förutsägbar sensorisk blockad än isobar Bupivacain. De två formerna av Bupivacain verkar också skilja sig i sin motorblockad och varaktighet. Ingen studie har dock slutgiltigt kunnat påvisa att den ena var bättre än den andra (Sng et al., 2018). I studien av Dipak et al. (2014) genomgick deltagarna "major lower limb surgery" (större ledkirurgi och amputationer i fot, ankel och knä) samt administrerades intratekalt 15 mg Bupivacain + 3 µg/30 µg Dexmedetomidine/Klonidin. En studie av Pereira et al. (2016) visar att 93% av patienterna som genomgått "major lower limb surgery" uppger smärta 24 timmar postoperativt och att risken att utveckla långvarig smärta efter större ledkirurgi är stor. Enligt Tetzlaff (2012) är en unik aspekt av ortopedisk kirurgi att stora mängder vävnadsskadebudbärare frisläpps. Exponering av frakturer, osteotomi eller reponering av långa ben frigör stora mängder histamin, bradykinin, serotonin, prostaglandiner och substans P. En annan unik aspekt av ortopedisk kirurgi, som ofta orsakar akut smärta, är den höga sannolikheten för att ett större kirurgiska ingrepp kommer korsa flera dermatomer.

Varje dermatom har i sin tur nociceptorer som ger smärtsignaler vilket gör att ju större område som är involverat i kirurgin desto större blir det inflammatoriska svaret och risken för ökad smärta (Tetzlaff, 2012).

Samtliga studier redovisar statistiskt MAP och pulsfrekvens. Ingen av studierna finner någon signifikant skillnad i MAP och pulsfrekvens (bradykardi) mellan Dexmedetomidine och Klonidin.

Den tydligaste skillnaden i förlängning av effektduration sågs vid intravenös administration av alfa-2 agonister. I studierna av Sidda-Reddy et al. (2013), Akoijam et al. (2020) och Jetley et al. (2017) var dosförhållandet mellan Dexmedetomidine och Klonidin 1:2 och i studien av Sarma et al. (2015) 1:10. Studien av Sarma et al. (2015) redovisar den minsta förlängningen av effektduration med Dexmedetomidine i jämförelse av Klonidin (27 minuter), de övriga studierna redovisar 52, 70 respektive 70 minuters fördel till Dexmedetomidine. Av resultatet att döma verkar det som att dosförhållandet 1:2 mellan Dexmedetomidine och Klonidin ger större fördel för Dexmedetomidine i effektduration än dosförhållandet 1:10 vid intravenös administration. Samtliga studier redovisar MAP, pulsfrekvens och sedationsnivå. Samtliga studier på intravenös adjuvans visar att gruppen som fått Dexmedetomidine har ett lägre MAP än Klonidin men endast studien av Sidda-Reddy et al. (2013) redovisar att skillnaden är signifikant. Ingen av studierna finner någon signifikant skillnad i pulsfrekvens (bradykardi) mellan Dexmedetomidine och Klonidin.

De 2 studier som gjorts på epidural adjuvans med alfa-2 agonist (Shaikh & Mahesh, 2016; Shaikh et al. 2017) visar liknande resultat som vid intratekal adjuvans. Dosförhållandet mellan Dexmedetomidine och Klonidin var 1:2 respektive 1,5:2, ingen av studierna använde sig av kontrollgrupp med placebo. Skillnaden i effektduration mellan Dexmedetomidine och Klonidin var 35 respektive 93 minuter, vilket kan vara ett resultat av att Shaikh & Mahesh (2016) administrerade både lokalbedövning och adjuvans epiduralt och/eller minskat dosförhållande i studien av Shaikh et al. (2017). Bägge studierna redovisar MAP och pulsfrekvens. Det var ingen signifikant skillnad i MAP och pulsfrekvens mellan grupperna i någon av studierna.

Författarna av föreliggande studie har inte lyckats identifiera någon studie som jämför dosförhållandet mellan Dexmedetomidine och Klonidin. En studie av Asano et al. (2000) menar att dosförhållandet hypotetiskt sett borde korrelera med alfa-2 agonisters bindnings affinitet till

spinala alfa-2 adrenoreceptorer, det vill säga cirka 1:10. Andra studier tyder på att det bästa dosförhållandet mellan Dexmedetomidine och Klonidin är 1-1,5:2 (Bajwa et al. (2011). Siffrorna som studien av Bajwa et al. (2011) baseras på är hämtade ur ett fåtal studier gjorda mellan år 1991-2005. Det hade därför varit intressant att ytterligare studera det optimala dosförhållandet preparaten emellan.

Av inkluderande artiklar framkommer även, enligt författarna, intressanta bifynd. Samtliga deltagare i studierna var klassificerade ASA I-II. Enligt American society of anesthesiologists (2020) innebär ASA I-II att patienten är; en för övrigt frisk patient (ASA I) eller en patient med lindrig systemsjukdom (ASA II). ASA II förutsätter välkontrollerad diabetes/hypertoni, övervikt (BMI 30-39), lindrig lungsjukdom. ASA \geq III innebär att patienten minst har en eller flera allvarliga systemsjukdomar med påtaglig funktionell begränsning (American society of anesthesiologists, 2020). Många läkemedel får relaterat till systemsjukdomar även förändrad farmakokinetik och farmakodynamik hos patienter i ASA \geq III (Sahinovic & Absalom, 2018). Enligt Sahinovic och Absalom (2018) är även övervikt (ASA II) en viktig faktor till att ett läkemedels farmakokinetik och farmakodynamik kan förändras. Det är därför rimligt att anta att alfa-2 agonister kan uppföra sig annorlunda (effekt, duration, elimination med mera) redan hos patienter i ASA \geq II (Sahinovic & Absalom, 2018). Det är också rimligt att utgå från att patienter med allvarlig systemsjukdom i ASA \geq III har mindre tolerans för hemodynamiska och kognitiva förändringar och därmed känsligare för den sedation och det fall i blodtryck och pulsfrekvens som alfa-2 agonister ger. Endast ett fåtal studier är gjorda på hemodynamisk respons (en jämförelse mellan Klonidin och Dexmedetomidine). Tidigare studier visar både på signifikant (Hazra et al. 2014) och icke signifikant skillnad (Javahertalab et al., 2020) alfa-2 agonisterna sinsemellan och alfa-2 agonisterna versus placebo beträffande blodtryck och pulsfrekvens. En sammanställning av hemodynamisk respons i de inkluderade studierna visar att samtliga studier utom 2 (Dipak et al., 2014; Sarma et al., 2015) anger pulsfrekvens $<$ 50 som behandlingskrävande bradykardi, dvs det gränsvärde som patienten behöver avvika ifrån för att statistiskt registreras som ett fall av bradykardi. I de övriga 2 studierna angavs bradykardi till pulsfrekvens $<$ 60. För statistisk dokumentation av hypertension angav 8 av 13 studier (Akoijam et al., 2020; Jetley et al., 2017; Kanvee et al., 2015; Sarma et al., 2015; Shaikh & Mahesh, 2016; Shaikh et al. 2017; Sidda-Reddy et al., 2013; Suthar et al., 2015) fall i systoliskt blodtryck på 20% eller mer från baslinjeparametern som kriterier, studien av Mahendru et al. (2013) angav 30%. Övriga 4 studier angav hypotension som systoliskt blodtryck $<$ 90 (Dipak et al., 2015; Ganesh & Krishnamurthy, 2018; Krishna et al., 2016; Solanki et al.

2013). Enligt Tuominen (2018) är den nationella definitionen på hypotoni ett blodtryck <90/60 (systoliskt/diastoliskt). Bradykardi definieras nationellt som pulsfrekvens <50 (Persson & Stagmo, 2017). Samtliga 13 studier beskriver observationer av fall i blodtryck och pulsfrekvens vid administration av alfa-2 agonist. Gemensamt är också att Dexmedetomidine tycks ge både lägre pulsfrekvens och blodtryck än Klonidin, men endast 2 av 13 studier (Sidda-Reddy et al., 2013; Jetley et al., 2017) menar att skillnaden preparaten emellan är signifikant. Samtliga studier som använt kontrollgrupp med placebo (Jetley et al., 2017; Ganesh & Krishnamurthy, 2018; Mahandru et al. 2013; Sarma et al., 2015; Sidda-Reddy et al., 2013; Solanki et al. 2013; Suthar et al. 2015) redovisade att både Dexmedetomidine och Klonidin gav signifikant lägre blodtryck jämfört med kontrollgruppen.

Det finns inga angivna priser på varken Dexmedetomidine eller Klonidin på FASS.se. Fritextsökning på nätet gav prisförslag på 1118 kr för Dexmedetomidine 100 µg/ml (5x2 ml) och 200 kr för Klonidin 150 µg/ml (5x1 ml) (Apoteket.se, 2021). Dexmedetomidine tillverkas ej i mindre ampuller än 2 ml, vilket innebär att kostnaden per dos adjuvant behandling Dexmedetomidine är ca 224 kr jämfört med Klonidin som kostar 40 kr per dos. Författarna av föreliggande studie har endast påträffat en studie som redovisar jämförelse i kostnadseffektivitet mellan Dexmedetomidine och Klonidin (Bijoy Kumar et al., 2012). Bijoy Kumar et al. (2012) menar att adjuvans med Dexmedetomidine gav minskat förbruk av Isofluran med 25% och 40% minskning av Diklofenakbehovet jämfört med gruppen som fick adjuvans med Klonidin. Den genomsnittliga dosen av Fentanyl reducerades med 33% respektive 44% i Klonidin respektive Dexmedetomidine-gruppen jämfört med kontrollgruppen. Diklofenak- och Propofolbehovet visade sig vara mindre i Dexmedetomidine- än i Klonidin-gruppen. Genomsnittlig debitering för kirurgi som involverade Klonidin var 1065 INR (indiska rupier) per patient medan Dexmedetomidine endast var 833 INR, jämfört med kontrollgruppen som var 1296 INR (Bijoy Kumar et al., 2012). Det framgår dock inte av studien vilka kostnader de olika läkemedlen har och vilka kostnadsfaktorer (variabler) som tagits med i beräkningarna. För en övergripande analys av Dexmedetomidinets kostnadseffektivitet krävs omfattande studier på olika variabler (typ av kirurgi, patientgrupp, andra läkemedel, doser med mera) som kan tänkas påverka resultatet.

Föreliggande studie har endast tagit hänsyn till ingrepp som använder Bupivakain vid central blockad med adjuvans av alfa-2 agonister och som interaktivt mäter patientens smärta postoperativt. Övriga faktorer som kan påverka det postoperativa utfallet som typ av kirurgi, dos av

lokalbedövning, variationer mellan Bupivakain och Levobupivacain och övriga pre-, per- och postoperativa läkemedel har ej kunnat tas hänsyn till. Varierande kirurgiska ingrepp bland de inkluderade studierna kan orsaka skillnader i smärtans fysiologi och intensitet, vilket sannolikt medför ett opartiskt resultat. Analysen av subgrupper för administrationssätt (intratekalt, epiduralt, intravenöst) baseras på ett begränsat antal studier och ger därför troligtvis bara en försiktigt representativ bild av verkligheten. Vid mer ingående studier av alfa-2 agonisternas adjuvans till central blockad kan det specificeras huruvida förlängningen i effektdurationen kan visa sig vara kliniskt användbart. Eftersom adjuvansen medför biverkningar och ytterligare kostnader bör även detta analyseras och sammanställas för att avgöra möjligheten av implementering av behandling av postoperativ smärta med tillägg av adjuvans vid exempelvis särskilt smärtsamma ingrepp.

Att vara anestesijuksköterska inkluderar ett ansvar att aktivt delta vid och stödja framtagandet av evidensbaserade riktlinjer inom anestesi och den perioperativa vården/omvårdnaden som bedrivs. För att utveckla och förbättra anesthesiologisk vård behöver anestesijuksköterskan vara uppdaterad på bästa tillgängliga kunskap inom området och väga samman den med sin professionella expertis samt den enskilda patientens situation, erfarenheter och önskemål vid beslut om insatser (Socialstyrelsen, 2012). Implementering är de tillvägagångssätt som används för att införa nya metoder i en verksamhet. Om man med hjälp av den kunskap som finns om implementering är det sannolikt större chans att förändringsarbetet går som planerat. Implementering tar tid. Ibland kan det ta flera år innan en ny metod har integrerats och blivit en del av det ordinarie arbetet. Med kunskap om implementering genomförs i genomsnitt 80 procent av det planerade förändringsarbetet efter tre år (Socialstyrelsen, 2012). Utan sådan kunskap genomförs 14 procent av förändringsarbetet efter i genomsnitt 17 år. Anestesijuksköterskan kan med sin expertis bidra under implementeringens samtliga 4 faser; Behovsinventering, Införande, Användning och Vidmakthållande (Socialstyrelsen, 2012). Genom implementering av evidensbaserat arbetssätt kan anestesijuksköterskan bidra till att ge patienter en god och säker perioperativ vård samt ett bekvämt postoperativt förlopp.

Finansiering och potentiella intressekonflikter

Ingen.

Konklusion och rekommendationer

Båda läkemedel vilka studerats ger förlängd analgetisk effektduration vid anestesi med lokalbedövning som central nervblockad. En mindre skillnad i dosförhållandet mellan Dexmedetomidine och Klonidin framkom med större fördel i effektduration för Dexmedetomidine vid samtliga administrationssätt.

Dock krävs ytterligare studier för att undersöka vid vilken typ av kirurgi man har fördel av Dexmedetomidinets förlängda effektduration samt att rent kliniskt identifiera hur mycket nytta Dexmedetomidine (framför Klonidin) kan medföra, kontra övriga bieffekter.

Vid både epidural och spinal administration ter sig hemodynamiken relativt oberörd av minskad skillnad i dosförhållandet. För intravenös administration av Dexmedetomidine verkar det som att biverkningar i form av hemodynamisk instabilitet ökar med minskad skillnad i dosförhållandet vid användning på patienter i ASA klass I-II. Dexmedetomidine är ca 6 gånger dyrare per dos än Klonidin. Resultatet av föreliggande studie visar att Dexmedetomidine kan ha mer fördelaktig effektduration än Klonidin. Förlängd effektduration kan i sin tur ge kostnadsreduktion i form av senare och mindre behov för kompletterande analgetika samt eventuellt mindre antal biverkningar som kräver åtgärd. För att ytterligare belysa vilken kostnadseffektivitet Dexmedetomidine har jämfört med Klonidin krävs ytterligare studier i ämnet.

Det samlade underlagets evidensstyrka bedöms vara måttligt stark enligt GRADE, vilket medför en tillförlitlighet i att det är troligt att vårt resultat stämmer. Angående delresultat intravenös- samt epidural adjuvans med alfa-2 agonist, anses det samlade underlagets evidensstyrka såsom tillförlitligt. Sammantaget utmynnar resultatet till en rekommendation att adjuvans med alfa-2 agonister kan användas som tillägg vid önskad förlängd analgetisk effektduration vid centrala nervblockader. För att kunna fastställa nyttan av adjuvans med alfa-2 agonist vidare krävs ytterligare studier i ämnet med mer omfattande frågeställningar för att fastställa vilka följder en sådan behandling kan medföra i annan kontext.

Referenser

Agarwal, P., Pierce, J. & Welch W. C. Cost Analysis of Spinal Versus General Anesthesia for Lumbar Discectomy and Laminectomy Spine Surgery. *World Neurosurgery*, 89, 266-271. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1016/j.wneu.2016.02.022>

Akoijam Singh, N. & Singam, A. (2020). Comparative Evaluation of Intravenous Dexmedetomidine and Clonidine on the Extent and Duration of Bupivacaine Spinal Anaesthesia: A Randomised Control Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 14(3). <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.7860/JCDR/2020/43496.13596>

American society of anesthesiologists. (2020). *ASA Physical Status Classification System*. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>

Arlebrink, J. (1996). *Grundläggande vårdetik - teori och praktik*. Studentlitteratur.

Asano, T., Dohi, S., Ohta, S., Shimonaka, H., & Iida, H. (2000). Antinociception by epidural and systemic alpha(2)-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesthesia and Analgesia*, 90(2), 400–407. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1097/00000539-200002000-00030>

Bajwa, S. J., Bajwa, S. K., Kaur, J., Singh, G., Arora, V., Gupta, S., Kulshrestha, A., Singh, A., Parmar, S., Singh, A. & Goraya, S. (2011). Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. *Indian J Anaesth*, 55(2), 116-21. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/0019-5049.79883>. PMID: 21712865; PMCID: PMC3106381

Berg, T. & Hagen, O. (2011). Förebygga och behandla anestesirelaterade komplikationer. I I. Hovind (Red.), *Anestesiologisk omvårdnad* (2 uppl. s. 283–311). Studentlitteratur.

Bodelsson, M., Lundberg, D., Roth, B. & Werner, M. (2011). *Anestesiologi* (3 uppl.) Studentlitteratur.

Bijoy Kumar, P., Priyanka, S., Sourabh, M., Atmaram, P., Varshali, K., Sushma, L. & Sarita, S. (2012). A comparison study of Dexmedetomidine Vs Clonidine for sympathoadrenal response, perioperative drug requirements and cost analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2(Sup 2), 815–821. [https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1016/S2222-1808\(12\)60271-0](https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1016/S2222-1808(12)60271-0)

Bodelsson, M. (red.), Lundberg, D., Roth, B. & Werner, M. (2011). *Anestesiologi* (3 uppl.). Studentlitteratur.

Boljanovic, S., Rönnerberg, J. & Fager, C. (2021). *Övervakning*. Vårdhandboken. <https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/lakemedelsbehandling/avancerad-postoperativ-smartbehandling-och-kateterbaserad-smartbehandling-vid-svara-smarttillstand/overvakning/>

Burlacu, C. L., & Buggy, D. J. (2008). Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(2), 381–392. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.2147/tcrm.s1433>

Brill, S., Gurman, G. M. & Fisher, A. (2003). A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *European Journal of Anaesthesiology*, 20(9), 682-689. https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2003/09000/A_history_of_neuraxial_administration_of_local.2.aspx

Chaney, M. A. (1995). Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 42(10), 891-903. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1007/BF03011037>

Dihle, A. (2011). Smärta och smärtlindring. I I. Hovind (Red.), *Anestesiologisk omvårdnad* (2 uppl. s. 89–110). Studentlitteratur.

Dipak, L. R. & Minaxi, C. (2014). A clinical comparative study between dexmedetomidine v/s clonidine with bupivacaine intrathecally in major orthopaedic lower limb surgery. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 2(1), 77–83. <https://doaj.org/article/bff3eda3178f48d1b55cdb1706a5ca53>

Ebert, T. J., Hall, J. E., Barney, J. A., Uhrich, T. D., & Colino, M. D. (2000). The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 93(2), 382–394. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1097/00000542-200008000-00016>

Entrei, C., Enlund, M., Gupta, A., & Åkeson, J. (2016). Generell anestesi. I S. Lindahl, O. Winsö & J. Åkesson (Red.), *Anestesi* (3 uppl. s. 259–297). Liber AB.

Fredholm, B., Entrei, C., Eriksson, L., & Bergek, C. (2016). Farmakologi. I S. Lindahl, O. Winsö & J. Åkesson (Red.), *Anestesi* (3 uppl. s. 70–108). Liber AB.

Ganesh, M. & Krishnamurthy, D. (2018). A Comparative Study of Dexmedetomidine and Clonidine as an Adjuvant to Intrathecal Bupivacaine in Lower Abdominal Surgeries. *Anesthesia: Essays and Researches*, 12(2), 539-545. https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/aer.AER_54_18

Giovannitti, A. J., Thoms, S. M., & Crawford, J. J. (2015). Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review Of Current Clinical Applications. *Anesth Prog*, 62(1), 31-38. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.2344/0003-3006-62.1.31>

Gupta, Y. K & Kumar, B. D. (2014). Clinical trials and evolving regulatory science in India. *Indian Journal of Pharmacology*. 46(6). 575–8. doi:10.4103/0253-7613.144887

Hazra, R., Manjunatha, S. M., Babrak Manuar, M. D., Basu, R., & Chakraborty, S. (2014). Comparison of the effects of intravenously administered dexmedetomidine with clonidine on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*, 18(1), 25–30. <https://search-ebscohost-com.ludwig.lub.lu.se/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-84928956966&site=eds-live&scope=site>.

Helsingforsdeklarationen (2018). World Medical Association. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Henricson, M. (2012). Vetenskaplig teori och metod. Studentlitteratur AB.

Jakobsson Ulf. (2011). Forskningens termer och begrepp. Studentlitteratur Lund. ISBN 978-91-44-05850-4

Javahertalab, M., Susanabadi, A., Modir, H., Kamali, A., Amani, A., & Almasi-Hashiani, A. (2020). Comparing intravenous dexmedetomidine and clonidine in hemodynamic changes and block following spinal anesthesia with ropivacaine in lower limb orthopedic surgery: A randomized clinical trial. *Medical Gas Research*, 10(1). <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/2045-9912.279977>

Jetley, P., Khandelwal, M., Bafna, U., Sharma, G., Jain, S. & Dutta, D. (2017). Low-dose intravenous alpha-2 agonists as adjuvants to spinal levobupivacaine: A randomized study. *Indian Journal of Pain*, 31(1), 35-40. https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/ijpn.ijpn_59_16

Johansson, E., & Wallin, L. (2013). Evidensbaserad vård. I A-K. Edberg, A. Ehrenberg, F. Friberg, L. Wallin, H. Wijk & J. Öhlen (Red.), *Omvårdnad på avancerad nivå - kärnkompetenser inom sjuksköterskans specialistområden* (s.103–145). Studentlitteratur.

Kanazi, G. E., Aouad, M. T., Jabbour-Khoury, S. I., Al Jazzar, M. D., Alameddine, M. M., Al-Yaman, R., Bulbul, M & Baraka, A. S. (2006). Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(2), 222-227. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1111/j.1399-6576.2006.00919.x>

Kanvee, V., Rina, G., Shruti, S., Mayur, V. & Kapil, G. (2015). A Comparative Evaluation of Dexmedetomidine and Clonidine as an Adjunct with Intrathecal Inj. Levobupivacaine in Spinal Anaesthesia. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 3(1), 12-16. <https://doaj.org/article/9b4a1b01b14b4a94bdfce053003c3ffc>

Karolinska institutet. (4 mars 2021). Svensk MeSH. <https://mesh.kib.ki.se/>

Kehlet, H. (2018). Postoperative pain, analgesia and recovery-bedfellows that cannot be ignored. *International Association for the Study of Pain (159)*, S11-S16. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1097/j.pain.0000000000001243>

Kim, S. C., Ecoff, L., Brown, C. E., Gallo, A-M., Stichler, J. F. & Davidson, J. E. (2017). Benefits of a Regional Evidence-Based Practice Fellowship Program: A Test of the ARCC Model. *Worldviews on evidence-based nursing*, 14(2), 90-98. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1111/wvn.12199>

Krishna Reddy, R., Krishna, R. & Subhash, A. (2016). A Comparative Study of Intrathecal Bupivacaine Hydrochloride with Dexmedetomidine and Bupivacaine Hydrochloride with Clonidine for Prolongation of Analgesia in Major Orthopaedic Surgeries. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, 3(21), 890–899. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.18410/jebmh/2016/202>

Lindahl, S., & Winsö, O. (2016). Lokal och regional anestesi. I S. Lindahl, O. Winsö & J. Åkesson (Red.), *Anestesi* (3 uppl. s. 298–325). Liber AB.

Lindberg, M., Grov, E., Gay, C., Rustøen, T., Granheim, T., Amlie, E. & Lerdal, A. (2013). Pain Characteristics and Self-Rated Health after Elective Orthopaedic Surgery - a Cross-Sectional Survey. *Journal of Clinical Nursing*, 22(9–10), 1242–53. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1111/jocn.12149>

Lindwall, L., & von Post, I. (2009). Continuity created by nurses in the perioperative dialogue – a literature review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 23(2), 395–401. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1111/j.1471-6712.2008.00609.x>

Maggon, K. (2004). Investigator and site selection and performing GCP clinical studies in India. *Controlled Clinical Trials*. 25(4), 366–377. [doi:10.1016/j.cct.2004.06.006](https://doi.org/10.1016/j.cct.2004.06.006)

Mahendru, V., Tewari, A., Katyal, S., Grewal, A., Rupinder Singh, M. & Katyal, R. (2013). A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery: A double blind controlled study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 29(4), 496–502. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/0970-9185.119151>

Mantaz, J., Josserand, J. & Hamada, S. (2011). Dexmedetomidine: new insights. *European Journal of Anesthesiology*. 28(2), 3-6. <https://doiorg.ludwig.lub.lu.se/10.1097/EJA.0b013e32833e266d>

Milne, T., Williams, K., Moskal, J., Cook, T., Simons, E. & Shaw, K. (2016). The Benefits of Spinal Anesthesia and Liposomal Bupivacaine in Total Knee Arthroplasty. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 31(4). 50. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.04.115>

Munoz, S., De Kock, M., & Forget, P. (2016) What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia* (38), 140-153. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1016/j.jclinane.2017.02.003>

Narkosguiden. (2016). *Spinalanestesi*. <https://narkosguiden.se/book/spinalanestesi/>

Næss, T., & Strand, T. (2011). Val av anestesimetod. I I. Hovind (Red.), *Anestesiologisk omvårdnad* (2 uppl. s. 195–198). Studentlitteratur.

Pereira, D. L., Meleiro, H. L., Correia, I. A., & Fonseca, S. (2016). Pain after major elective orthopedic surgery of the lower limb and type of anesthesia: does it matter? *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 66(6), 628–636. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1016/j.bjane.2015.06.002>

Persson, J. & Stagmo, M. (2017). *Perssons kardiologi: hjärtsjukdomar hos vuxna* (8 uppl.). Studentlitteratur.

Pucher, P. H., Aggarwal, R., Qurashi, M. & Darzi, A. (2014). Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival. *British Journal of Surgery*, 101(12), 1499-1508. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1002/bjs.9615>

Rawal, N. (2010). Postoperativ smärta. I M. Werner & P. Strang (Red.), *Smärta och smärtbehandling* (2 uppl. s. 233–256). Studentlitteratur.

Riksföreningen för anestesi och intensivvård & Svensk sjuksköterskeförening (2019). *Kompetensbeskrivning legitimerad sjuksköterska med specialistsjuksköterskeexamen med inriktning mot anestesijukvård*. <https://aniva.se/wp-content/uploads/2019/11/kompetensbeskrivning-anestesi-2019-slutlig.pdf>

Rudin, Å., Brantberg, A-L., Eldh, E. & Sjölund, K-F. (2010). *Riktlinjer för postoperativ smärtbehandling*. Svensk förening för anestesi och intensivvård. <https://sfai.se/wp-content/uploads/files/21-9%20Riktlinjer%20f%C3%B6r%20postoperativ%20sm%C3%A4rtbehandling%20B.pdf>

Sahinovic, M. M., Struys, M., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*, 57(12), 1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>

Sarma, J., Narayana, P. S., Ganapathi, P. & Shivakumar, M. C. (2015). A comparative study of intrathecal clonidine and dexmedetomidine on characteristics of bupivacaine spinal block for lower limb surgeries. *Anesthesia: Essays & Researches*, 9(2), 195–207. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/0259-1162.153763>

Shagufta, N. & Erum, O. (2014). Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(10). <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.7860/JCDR/2014/9624.4946>

Shaikh, S. I., & Mahesh, S. B. (2016). The efficacy and safety of epidural dexmedetomidine and clonidine with bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 32(2), 203–209. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/0970-9185.182104>

Shaikh, S. I., Revur, L. R. & Mallappa, M. (2017). Comparison of Epidural Clonidine and Dexmedetomidine for Perioperative Analgesia in Combined Spinal Epidural Anesthesia with Intrathecal Levobupivacaine: A Randomized Controlled Double-blind Study. *Anesthesia: Essays and Researches*, 11(2), 503-507. https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/aer.AER_255_16

Sidda-Reddy, V., Shaik, N. A., Donthu, B., Reddy Sannala, V. K. & Jangam, V. (2013). Intravenous dexmedetomidine versus clonidine for prolongation of bupivacaine spinal anesthesia and analgesia: A randomized double-blind study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 29(3), 342-7. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.4103/0970-9185.117101>

Skaggs, M. K. D., Daniels, J. F., Hodge, A-J. & DeCamp. V. L. (2018). Using the Evidence-Based Practice Service Nursing Bundle to Increase Patient Satisfaction. *Journal of Emergency Nursing*, 44(1), 37-45. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1016/j.jen.2017.10.011>

Sng, B. L., Han, N. L. R., Leong, W. L., Sultana, R., Siddiqui, F. J., Assam, P. N., Chan, E. S., Tan, K. H., & Sia, A. T. (2018). Hyperbaric vs. isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for elective caesarean section: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia*, 73(4), 499–511. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1111/anae.14084>

Socialstyrelsen (2012). *Om implementering*. Artikelnummer: 2012-6-12

Socialstyrelsen (2019). *Allvarliga skador och vårdskador. Fördjupad analys av skador och vårdskador i somatisk vård av vuxna vid akutsjukhus* (Artikelnummer 2019-4-3).

Solanki, S. L., Bharti, N., Batra, Y. K., Jain, A., Kumar, P. & Nikhar, S. A. (2013). The analgesic effect of intrathecal dexmedetomidine or clonidine, with bupivacaine, in trauma patients undergoing lower limb surgery: a randomised, double-blind study. *Anaesthesia and Intensive Care*, 41(1), 51-6. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1177/0310057X1304100110>

Song ur, C., O`zer, O., Gu`n, C. & Top, M. (2018). Patient Safety Culture, Evidence-Based Practice and Performance in Nursing. *Systemic Practice and Action Research*, 31(4), 359-374. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1007/s11213-017-9430-y>

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). (2017). *SBU:s Handbok* (3 uppl.). <https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). (2020). *SBU:s Metodbok*. SBU. www.sbu.se/metodbok

Suthar, O., Sharma, U. D., & Sethi, P. (2015). Comparison of dexmedetomidine and Clonidine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in lower limb surgery: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*, 19(2), 147–152.

<https://search-ebsohost-com.ludwig.lub.lu.se/login.aspx?direct=true&db=edselec&AN=edselec.2-52.0-84957084901&site=eds-live&scope=site>

Tetzlaff, J. E. (2012). *Treatment of Acute Pain in the Orthopedic Patient*. Practical pain management. <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/treatment-acute-pain-orthopedic-patient>

Thiemann, L. J. & McFadden, J. J. (2010). Advancing evidence-based nurse anesthesia practice. *AANA journal*, 78(4), 279–282. <https://search-ebsohost-com.ludwig.lub.lu.se/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=20879627&site=eds-live&scope=site>

Tuominen, P. (2018). Lågt Blodtryck. 1177 Vårdguiden, nationella redaktionen. <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/hjarta-och-blodkarl/blodtryck/lagt-blodtryck/>

Ulatowska, A., Brzeźniak, H., Głowacka, A. & Bączyk, G. (2018) Evaluation of Postoperative Pain in Patients Treated Surgically. *Polish Nursing*, 70(4), 358-364. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.20883/pielpol.2018.44>

Unneby, A. (2019). *Smärtskattningsinstrument*. Vårdhandboken. <https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/akut-bedomning-och-skattning/smarts kattning-av-akut-och-postoperativ-smarta/smarts kattningsinstrument/>

Vetenskapsrådet (2017). *God forskningssed* (VR1708). Vetenskapsrådet. <https://www.vr.se/download/18.2412c5311624176023d25b05/1555332112063/God-forsknings sed VR 2017.pdf>

Wainwright, T., Gill, M., McDonald, D., Middleton, R., Reed, M., Sahota, O., Yates, P., & Ljungqvist, O. (2020). Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations, *Acta Orthopaedica*, 91(1), 3-19. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1080/17453674.2019.1683790>

Westerling, D. (2020). *Smärta, postoperativ - vuxna*. Internetmedicin.se. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/anestesi/smarta-postoperativ->

vuxna/?fbclid=IwAR3iimX4PRdN0pTKy2dAJBedmKhAIRQDL4FS89vC5eTiqkhUmzwBvw5UqHc

Yee, A. (2012). Regulation failing to keep up with India's trials boom. *The Lancet*, 379(9814), 397–398. doi:[10.1016/S0140-6736\(12\)60172-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60172-X)

Zetterström, H. (2016). Att välja anestesiform. I S. Lindahl, O. Winsö & J. Åkesson (Red.), *Anestesi* (3 uppl. s. 249–258). Liber AB.

Zhang, C., Pirrone, M., Li, C., & Sun, L. (2015). Comparison of Dexmedetomidine and Clonidine as Adjuvants to Local Anesthetics for Intrathecal Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(7), 827–834. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.1002/jcph.666>

Zhong, H., Wang, Y., Wang, Y., & Wang, B. (2019). Comparison of the effect and clinical value in general anesthesia and combined spinal-epidural anesthesia in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 17(6), 4421-4426. <https://doi-org.ludwig.lub.lu.se/10.3892/etm.2019.7465>

Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier

REVIDERAD 2014

Granskningen av en studie gäller i första hand studiekvalitet, det vill säga risk för systematiska fel och risk för intressekonflikter (A). I den sammanvägda bedömningen av alla inkluderade studier enligt GRADE inkluderar man också studiernas överensstämmelse (B), överförbarhet (C), precision (D), publikationsbias (E), effektstorlek (F), dos-respons-samband (G) och sannolikhet att effekten är underskattad (H).

Författare: _____ År: _____ Artikelnummer: _____

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten. Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant. Specificera i kommentarsfältet.

A. Granskning av studiens begränsningar – eventuella systematiska fel (bias)	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
A1. Selektionsbias				
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Om studien har använt någon form av begränsning i randomiseringsprocessen (t ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var grupperna sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Om man har korrigerat för obalanser i baslinjevariabler, har det skett på ett adekvat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för selektionsbias:	Låg / Medelhög / Hög			
A2. Behandlingsbias				
a) Var studiedeltagarna blindade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var behandlare/prövare blindade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var följsamhet i grupperna acceptabel enligt tillförlitlig dokumentation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har deltagarna i övrigt behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för behandlingsbias:	Låg / Medelhög / Hög			



STATENS BEREDNING FÖR
MEDICINSK UTVÄRDERING

MALL FÖR KVALITETSGRANSKNING AV RANDOMISERADE STUDIER

2-1

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
A3. Bedömningsbias (per utfallsmått)				
a) Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de personer som utvärderade resultaten blindade för vilken intervention som gavs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var personerna som utvärderade utfallet opartiska?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var utfallet definierat på ett lämpligt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var utfallet identifierat/diagnostiserat med validerade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Har utfallet mätts vid optimala tidpunkter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Var valet av statistiskt mått för rapporterat utfall lämpligt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Var den analyserade populationen (ITT eller PP) lämplig för den fråga som är föremål för studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för bedömningsbias:	Låg / Medelhög / Hög			
A4. Bortfallsbias (per utfallsmått)				
a) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till storleken på utfallet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var relevanta baslinjevariabler balanserade mellan de som avbryter sitt deltagande och de som fullföljer studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Var orsakerna till bortfallet analyserade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för bortfallsbias:	Låg / Medelhög / Hög			

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej till- lämpligt
A5. Rapporteringsbias				
a) Har studien följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Angavs vilket/vilka utfallsmått som var primära respektive sekundära?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Redovisades alla i studieprotokollet angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Redovisades enbart utfallsmått som angivits i förväg i studieprotokollet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Var tidpunkterna för analys angivna i förväg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för rapporteringsbias:	Låg / Medelhög / Hög			
A6. Inressekonfliktbias				
a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg eller obefintlig risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg eller obefintlig risk att studien har påverkats av en finansör med ekonomiskt intresse i resultatet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Föreligger låg eller obefintlig risk för annan form av intressekonflikt (t ex att författarna har utvecklat interventionen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för intressekonfliktbias:	Låg / Medelhög / Hög			

Bilaga 2 (2)

Artikelöversikt:

RCT=Randomiserad kontrollerad studie, Cl= Klonidin, Dx= Dexmedetomidine, NaCl= Natriumklorid, it=intra-tekalt, ED=analgetisk effektduration, iv= intravenöst, ep=epiduralt, n= antal deltagare, VAS= visuell analog skala, VRS= Verbal rating scale, SSI= smärtskattningsinstrument, RA= rescue analgesic (kompletterande smärtlindring)

Författare År Land	Studie- typ	Kirurgi & ad- ministrering	Populat- ion, kri- terier	Intervention	Resultat	Studie- kvalitet
Sarma m fl 2015 Indien Studie 1	Dubbel- blind RCT	Elektiv kirurgi, nedre extremiteter - it adm lokalbe- dövning, iv adm adjuvans SSI: VAS RA: VAS \geq 4 el- ler på patien- tens efterfrågan	Ålder: 18–60 ASA I-II n=150 (3 grupper á 50 delta- gare)	Samtliga deltagare preop 15 mg Bupi- vacain it + B: Nacl 0,5 ml it C: Cl 50 μ g it D: Dx 5 μ g it	ED signifikant längre i grupp C + D jmf med B. ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 33,5 po- äng
Ganesh m fl 2018 Indien Studie 2	Pro- spektiv dubbel- blind RCT	Elektiv kirurgi, nedre buk - it adm lokalbe- dövning + adju- vans SSI: VAS RA:På patien- tens efterfrågan	Ålder: 18–60 ASA I-II n=150 (3 grupper á 50 delta- gare)	Samtliga deltagare preop 17,5 mg hyper- bar Bupivacain it + B: Nacl 0,5 ml it C: Cl 30 μ g it D: Dx 3 μ g it	ED signifikant längre i grupp C + D jmf med B. ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 48 po- äng
Sidda- Reddy m fl 2013 In- dien Studie 3	Pro- spektiv dubbel- blind RCT	Elektiv kirurgi, nedre extremiteter - it adm lokalbe- dövning, iv adm adjuvans SSI: VAS RA: VAS >3 eller på patien- tens efterfrågan	Ålder: 40–60 ASA I-II n=75 (3 grupper á 25 delta- gare)	Samtliga deltagare preop 15 mg hyper- bar Bupivacain it + B: Nacl 10 ml iv C: Cl 1 μ g/kg iv D: Dx 0,5 μ g/kg iv	ED signifikant längre i grupp C + D jmf med B. ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 47,5 po- äng
Ma- hendru m fl 2013 Indien Studie 4	Dubbel- blind RCT	Elektiv kirurgi, nedre extremiteter - it adm lokalbe- dövning + adju- vans	Ålder: \geq 18 (adult) ASA I-II n=120 (4 grup- per á 30 deltagare)	Samtliga deltagare preop 12,5 mg Bupi- vacain it B: Nacl 0,5 ml it C: Cl 30 μ g it D: Dx 5 μ g it F: Fentanyl 25 μ g it	D - mycket längre senso- risk/motorisk block. Längre tid till RA, snabbare anslag på D och hemodynamisk stabilt.	Hög - Grade 46 po- äng
Shaikh m fl 2017	Dubbel- blind RCT	Elektiv kirurgi, below um- bilical -	Ålder: 18–60 ASA I-II	Samtliga deltagare preop 15 mg isobar Levobupivacain it +	ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög -

Indien Studie 5		it adm lokalbedövning, ep adm adjuvans SSI: VAS RA: VAS \geq 4 eller på patientens efterfrågan	n=60 (2 grupper á 30 deltagare)	C: Cl 2 μ g/kg ep D: Dx 1,5 μ g/kg ep		Grade 49 poäng
Solanki m fl 2013 Indien Studie 6	Dubbelblind RCT	Elektiv kirurgi traumapatienter, nedre extremiteter - it adm lokalbedövning + adjuvans SSI: VRS RA: VRS >3	Ålder: 18–65 ASA I-II n=94 (3 grupper á 30 deltagare) Bortfall: 4	Samtliga deltagare preop 15 mg hyperbar Bupivacain it + B: NaCl 0,5 ml it C: Cl 50 μ g it D: Dx 5 μ g it	ED signifikant längre i grupp C + D jmf med B. ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 49 poäng
Shaik m fl 2016 Indien Studie 7	Dubbelblind RCT	Elektiv kirurgi, nedre extremiteter - ep adm lokalbedövning + adjuvans SSI: VRS RA: VRS \geq 4 eller på patientens efterfrågan	Ålder: 18–60 ASA I-II n=60 (2 grupper á 30 deltagare)	Samtliga deltagare preop 75 mg Bupivacain ep + C: Cl 2 μ g/kg ep D: Dx 1 μ g/kg ep	ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 47,5 poäng
Jetley m fl 2017 Indien Studie 8	Prospektiv dubbelblind RCT	Elektiv kirurgi, nedre buk - it adm lokalbedövning, iv adm adjuvans	Ålder: 20–50 ASA I-II n=90 (3 grupper á 30 deltagare)	Samtliga deltagare preop 15 mg Levobupivacain it + B: NaCl 10 ml iv C: Cl 0,6 μ g/kg iv D: Dx 1,2 μ g/kg iv	ED signifikant längre i grupp C + D jmf med B. ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 46 poäng
Kanvee m fl 2015 Indien Studie 9	Dubbelblind RCT	Elektiv kirurgi, nedre buk, nedre extremitet - it adm lokalbedövning + adjuvans SSI: VAS RA: VAS >3	Ålder: 25–55 ASA I-II n=50 (2 grupper á 25 deltagare)	Samtliga deltagare preop 15 mg isobar Levobupivacain it + C: Cl 15 μ g it D: Dx 10 μ g it	ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 45,5 poäng
Akoijam m fl 2020 Indien Studie 10	Dubbelblind RCT	Elektiv kirurgi, ospecificerad it adm lokalbedövning + iv adm adjuvans SSI: VAS RA: VAS \geq 4 eller på patientens efterfrågan	Ålder: 20–60 ASA I-II n= 100 (2 grupper á 50 deltagare)	Samtliga deltagare preop 15 mg Bupivacain it + C: Cl 1,0 μ g/kg iv D: Dx 0,5 μ g/kg iv	ED signifikant längre i D jmf med C.	Hög - Grade 49 poäng
Suthar m fl 2015 Indien	Dubbelblind RCT	Elektiv kirurgi, nedre extremitet -	Ålder: 20–50 ASA I-II	Samtliga deltagare preop 12,5 mg Bupivacain it + B: NaCl 0,5 ml	Grupp D producerade snabbare anslag, längre duration och bättre kvalite av sensorisk/motorisk block	Hög - Grade 47,5 poäng

Studie 11		it adm lokalbedövning + adjuvans SSI: VAS RA: VAS \geq 4 eller på patientens efterfrågan	n=75 (3 grupper á 25 deltagare)	C: Cl 30 ug it D: Dx 3 ug it Blockadens egenskaper och hemodynamiska förändringar		
Krishna m fl 2016 Indien Studie 12	RCT	Elektiv kirurgi, ortopedisk it adm lokalbedövning + adjuvans SSI: VAS RA: VAS \geq 4 eller på patientens efterfrågan	Ålder: 18–60 ASA I-II n=100 (2 grupper á 50 deltagare)	Samtliga deltagare preop 15 mg Bupivacain it + C: Cl 37,5 ug it D: Dx 5 ug it anslagstid vilka effekter följer, sens/motoblock och hemodynamiska	Dx med signifikant bättre resultat: anslag, duration, blockad kvalitet. Biverkningarna var icke signifikanta skilda	Hög - Grade 48 poäng
Dipak m fl 2014 Indien Studie 13	RCT	Elektiv kirurgi, nedre extremitet - it adm lokalbedövning + adjuvans SSI: VAS RA: RA: VAS \geq 5 eller på patientens efterfrågan	Ålder: 20–50 ASA I-II n=90 (2 grupper á 45 deltagare)	Samtliga deltagare preop 15 mg Bupivacain it + C: Cl 30 ug it D: Dx 3 ug it Undersöka blockadens egenskaper, motoriskt och sensoriskt samt att dokumentera postoperativa AD	Dx med snabbare anslag och längre ED. Vinsten ansågs vara insignifikant. Hemodynamiska förändringar kontrade med Robinul. Biverkningar och hemodynamisk instabilitet insignifikant.	Hög - Grade 42 poäng

Arbetsfördelning

Arbetet har utförts gemensamt, dvs samtlig text i arbetet är gemensamt diskuterad och framtagen. Arbetsprocessen har varit ungefär den samma genom hela uppsatsen, dvs författarna har jobbat gemensamt rubrikvis. Steg 1 har varit att utföra enskild research utifrån rubriken, steg 2 att gemensamt diskutera funnet material och underlag. Därefter har ett gemensamt beslut fattats om vad som ska inkluderas och exkluderas. Steg 3 har sedan varit att utforma texten i ett gemensamt dokument. Författarna har således bidragit med text under samtliga rubriker och gemensamt korrekturläst och diskuterat utformningen. Processen har fungerat väldigt bra och samarbetet har bidragit med både stöd och positiv progrediering i arbetet.