

12. Crews JC, Denson DD, Hilgenhurst G, Bridenbaugh PO, Leavitt B, Stuebing RC. Tourniquet pain: the response to the maintenance of tourniquet inflation upper extremity of volunteers. *Regional Anesth* 1991;16:314-7.
13. Hutchinson DT, McClinton MA. Upper extremity tourniquet tolerance. *J Hand Surg* 1993;18A:206-10.
14. Yousif NJ, Grunert BK, Forte RA, Matloub HS, Sanger JR. A comparison of upper arm and forearm tourniquet tolerance. *J Hand Surgery* 1993;18B:639-641.
15. Gürtner T, Meyer CH, Gürtner C. Nebenwirkungen nach intravenöser Regionalanästhesie (IVRA) auf ZNS und Herzrhythmus. *Reg Anaesth* 1986;9:116-9.
16. Bartholomew K, Sloan JP. Prilocaine for Bier's Block: how safe is safe? *Arch Emerg Med* 1990;7:189-95.
17. Simon MAM, Vreet TB, Gielen MJM, Booi LHDJ. Comparison of the disposition kinetics of lidocaine and \pm prilocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. *J Clin Pharm Therapeutics* 1997;22:141-6.
18. Seed RF. Intravenous regional analgesia and the marcaine story. *Middle East J Anesthesiol* 1985;8:109-24.
19. Hartmannsgruber MWB, Silverman DG, Halaszynski TM, Bobart V, Brull SJ, Wilkerson C, Loepke AW et al. Comparison of ropivacaine 0.2% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anaesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1999;89:727-31.
20. Choysa A, Peng P. A systematic review of adjuncts for intravenous regional anaesthesia for surgical procedures. *Can J Anaesth* 2002;49:32-45.
21. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett ML. Ketamine for intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg* 1989;68:328-32.
22. Reuben SS, Steinberg RB, Klatt JL, Klatt ML. Intravenous regional anaesthesia using lidocaine and clonidine. *Anesthesiology* 1999;91:654-8.
23. Gentili M, Bernard J-M, Bonnet F. Adding clonidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia prevents tourniquet pain. *Anesth Analg* 1999;88:1327-30.
24. Torrance JM, Lewer BMF, Galletly DC. Low-dose mivacurium supplementation of prilocaine i.v. regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:222-3.
25. Arendt-Nielsen L, Oberg B, Bjerring P. Laser-induced pain for quantitative comparison of intravenous regional anaesthesia using saline, morphine, lidocaine or prilocaine. *Reg Anesthesia* 1990;15:186-93.
26. Gupta A, Bengtsson M, Björnsson A, Sjöberg F. Lack of peripheral analgesic effect of low-dose morphine during intravenous regional anaesthesia. *Reg Anesthesia* 1993;18:250-3.
27. Arthur JM, Mian T, Heavner JE, Rosenberg PH. Fenetyl and lidocaine versus lidocaine for Bier block. *Reg Anesth* 1992;17:223-27.
28. Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anesthesia Analgesia* 2001;92:209-14.
29. Hoffman V, Vercauteren M, Van Steenberge A, Adriaensen H. Intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997;48:71-6.
30. Reuben SS, Steinberg RB, Lurie SD, Gibson CS. A dose-response study of intravenous regional anaesthesia with meperidine. *Anesth Analg* 1999;88:831-5.
31. Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM. Intravenous regional anaesthesia using lidocaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995;81:110-3.
32. Reuben SS, Duprat KM. Comparison of wound infiltration with ketorolac versus intravenous regional anaesthesia with ketorolac for postoperative analgesia following ambulatory hand surgery. *Reg Anesthesia* 1996;21:565-8.
33. Steinberg RB, Reuben SS, Gardner G. The dose-response relationship of ketorolac as a component of intravenous regional anaesthesia with lidocaine. *Anesth Analg* 1998;86:791-3.
34. Jones NC, Pugh SC. The addition of tenoxicam to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1996;51:446-8.
35. Corpataux J-B, van Gessel EF, Donald FA, Forster A, Gamulin Z. Effect on postoperative analgesia of small-dose lysine acetylsalicylate added to prilocaine during intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg* 1997;84:1081-5.
36. Grice SC, Morell RC, Balestrieri FJ, Stump DA, Howard G. Intravenous regional anaesthesia: evaluation and prevention of leakage under the tourniquet. *Anesthesiology* 1986;65:316-20.
37. Koscielniak-Nielsen ZJ, Horn A. Intra-arterial versus intravenous regional analgesia for hand surgery. *Anaesthesia* 1993;48:769-72.
38. Salo M, Kanton J, Jalonen J, Laurikainen E. Plasma lidocaine concentrations after different methods of releasing the tourniquet during intravenous regional anaesthesia. *Ann Clin Res* 1979;11:164-8.
39. Brown EM, McGriff JT, Malinowski RW. Intravenous regional anaesthesia (Bier block): review of 20 years' experience. *Can J Anaesth* 1989;36:307-10.
40. Enzmann V. Für und wider der intravenösen Regionalanästhesie. *Anästhesie Intensivmed* 1987;28:205-11.

Påvirkes postoperativ mortalitet af liberal intravenøs væskebehandling?

Præsentation af en Cochrane-analyse og litteraturgennemgang

EVIDENSBASERET MEDICIN

Birgitte Brandstrup & Allan Engquist

Antallet af 60-årige forventes at være tredoblet og antallet af 90-årige at være ottedoblet i år 2050. Antallet af operationer for sygdomme, der er forbundet med stigende alder, f.eks. hoftefraktur, forventes at stige tilsvarende. Morbiditeten ved hoftefrakturer er stor, og overdødeligheden i det første år er på 20%. Den kirurgiske behandling er relativt enkel, og udfaldet bestemmes primært af medicinske faktorer.

Væskebehandling til korrektion af hypovolæmi er vanskeligt at foretage hos ældre patienter, idet der findes en høj

frekvens af komorbiditet. Akut hypovolæmi med nedsat kardielt output og perifer vasokonstriktion fører til dårlig vævsperfusion med nedsat organfunktion og risiko for organsvigt og død. Intravenøse væsker gives for at undgå denne tilstand. Overbehandling med intravenøse væsker kan imidlertid være lige så u hensigtsmæssig som underbehandling, idet hjertets fyldning kan overskride hjertets pumpekapacitet og resultere i inkompensation med mulig lungestase og ødem. Disse bivirkninger ved intravenøs væskebehandling ses klinisk, og der er beskrevet sammenhæng imellem intravenøs væskeindgift og lungeødem, også hos patienter som ikke tidligere har fået konstateret hjertelidelser. Overbehandling med væske og elektrolytter periorativt har imidlertid ikke nydt den samme forsknings-

mæssige opmærksomhed som behandling af hypovolæmi. Der er mange årsager til, at klinikerne vælger at give store væskemængder i tilslutning til operationer. Ofte behandles hypotension, der er udløst af anæstesi midler, med væske, og erstatning af tab til det såkaldte tredje rum har været rutine, siden det først blev beskrevet i 1961 (1). Postoperativ væske-terapi er ofte procedurebettinget med indgift af hypokaloriske intravenøse væsker i stedet for sufficient postoperativ ernæring selv til patienter med velfungerende mave-tarm-funktion.

Gængse metoder til monitorering af væskebehandlingen er alle behæftet med fejl og usikkerheder. Dette gælder således måling af blodtryk, puls og centralt venetryk samt lungestetoskopi, diuresemåling og kumulativ væskebalance-udregning. Oplysninger om normalvægt er ofte ikke indhentet, og vejning er ikke udført.

Præsentation af Cochrane-analysen

Dette er baggrunden for en nyere Cochrane-analyse, hvor forfatterne har søgt at bestemme den bedste metode til væskevolumenoptimering af patienter med hoftenære frakturer (2). Ved søgning efter artikler, der er publiceret senere end 1985, i MEDLINE, Embase, Cochrane Library og relevante tidsskrifter blev der fundet fire randomiserede undersøgelser. Kun to publikationer, der omfattede i alt 130 patienter, opfyldte kravene til inklusion i metaanalysen. I den ene undersøgelse randomiserede man patienterne til enten standardbehandling eller standardbehandling og yderligere væske for at opnå maksimalt slag- og minutvolumen bestemt ved hjælp af øsofageal Doppler-teknik. I den anden undersøgelse randomiserede man patienterne til tre grupper, hvoraf den ene fik standardbehandling, og de to øvrige grupper fik standardbehandling og supplerende væske til optimering af slag- og minutvolumen styret af hhv. øsofageal Doppler-teknik og det centrale venetryk. Fysiologiske parametre og indlæggelsestid var primære effektvariable. I det ene studie angav man desuden postoperativ morbiditet som primær effektvariabel. Postoperativ mortalitet var oplyst for begge studier. Begge studier fulgte kun patienterne under indlæggelse.

Konklusionen af Cochrane-undersøgelsen blev, at invasiv monitorering førte til kortere indlæggelsestid, men tillige til indgift af større væskemængder. De anvendte metoder til optimering af væsketerapi var begge invasive og blev ikke benyttet rutinemæssigt. Den peroperative væskeoptimering blev fortsat på opvågningsafdelingen, men studier, der omfattede den postoperative periode, var ikke tilgængelige. Patienterne blev ikke fulgt efter udskrivelsen. Den enkelte undersøgelse tog således ikke stilling til afgørende faktorer såsom langsigtet morbiditet og mortalitet herunder bivirkninger ved eventuel overbehandling med væske. Ved udregning af Petos odds-ratio fandtes en nonsignifikant øget risiko for død for patienter i interventionsgrupperne (1,44; 95% CI: 0,45-4,65).

Perspektiver ved Cochrane-analysen

Cochrane-undersøgelsen sætter fokus på et område, hvor tilstrækkelige metoder og retningslinjer for monitorering sav-

nes i nuværende praksis. Analysens svaghed er de få studier og kvaliteten af disse. Ud over de af Cochrane-analysens forfattere nævnte svagheder, bør det også nævnes, at behandlingen ikke var forsøgt blindet i nogen af de inkluderede studier. Der er således risiko for bias især i forhold til vurdering af indlæggelsestid og tilstedeværelse af komplikationer. Med kun to studier, der omfattede i alt 130 patienter, bliver styrken af metaanalysen ikke stor. Forfatterne af Cochrane-analysen fremsætter da heller ikke faste konklusioner eller rekommandationer, men påpeger snarere, at vor viden på området er utilstrækkelig. Studier over simple (kliniske) metoder til væskeoptimering, som er acceptable for ikkehøjrisikokirurgiske patienter, efterlyses, ligesom studier, der inkluderer væskebehandlingen i hele det operative forløb. Den hypotese fremføres, at øget væskeindgift kan være forbundet med øget dødelighed.

I det følgende vil vi forsøge at belyse disse problemstillinger, ved at diskutere resultater af studier inden for andre kirurgiske specialer.

Optimeringsregimener ved thoraxkirurgi

Der blev fundet en undersøgelse, der omhandlede væskeoptimering ved hjertekirurgi (3). Det primære effektmål var ikke postoperativ morbiditet eller mortalitet, men mucosa-pH i ventriklen. Alle patienter blev monitoreret med øsofageal Doppler-teknik. Forskellen i peroperativ væskeindgift imellem grupperne var kun 200 ml, mens postoperativ væskeindgift er uoplyst. Undersøgelsen bidrager således ikke til afklaring af de fremsatte problemstillinger.

Optimeringsregimener ved karkirurgi

Der blev fundet to studier, der omhandlede væskeoptimering ved karkirurgi (4, 5), men kun i det ene oplyses man om indgivne væskevolumina (5). I alt 104 patienter, der skulle have planlagt rekonstruktion af aorta eller perifer by-passoperation, blev randomiseret til to grupper. Interventionsgruppen blev inden operationen overflyttet til intensiv afdeling, fik anlagt kateter i arteria pulmonalis (PK) og blev behandlet med væske, inotropika, vasodilatorer og diuretika til ønskede værdier. Kontrolgruppen fik standardbehandling. Denne strategi resulterede i en væskeindgift på 5.137 ml i interventionsgruppen og 3.789 ml i kontrolgruppen. Væskebehandlingen på kirurgisk afdeling er uoplyst. Tretten patienter i interventionsgruppen fik enten en intra- eller en postoperativ komplikation mod syv patienter i kontrolgruppen, men fundet blev opgivet som nonsignifikant. Der var et dødsfald i hver gruppe. Konklusionen var, at rutineanlæggelse af PK hos karkirurgiske patienter øger væskeindgiften, men ikke forbedrer udfaldet. Svagheder ved dette studie er manglende blinding og manglende oplysninger om beregning af patientantallet.

Optimeringsregimener ved blandet, overvejende abdominal kirurgi

Der blev fundet fire undersøgelser (6-9), men kun i to oplyses man om indgivne mængder af væske (7, 8). Det ene studie (7) var designet til at undersøge effekten af behandling med dopexamin på postoperativ morbiditet og morta-

litet, og alle inkluderede patienter fik anlagt PK. Både retningslinjerne for væskebehandling og de indgivne volumina var ens i de to grupper, som blev sammenlignet. Undersøgelsen kan således ikke bidrage til afklaring af væskebehandlingens indflydelse på resultatet.

I det andet studie blev 138 højrisikopatienter randomiseret til tre grupper (8). De to interventionsgrupper blev indlagt på intensiv afdeling før operation, fik anlagt PK og blev behandlet med væske, blod og ilt samt enten adrenalin eller dopexamin, indtil de ønskede fysiologiske værdier blev opnået. Kontrolgruppen fik ikke PK og modtog standardbehandling. Resultaterne af dette forsøg forekommer at være lidt uklare, idet kun dopexamingruppen havde en signifikant reduktion i morbiditet, mens mortaliteten var signifikant reduceret i både adrenalin- og dopexamingrupperne. Præoperativ væskeindgift er oplyst for de to interventionsgrupper,

men ikke for kontrolgruppen. Perioperativ væskeindgift er oplyst for alle tre grupper, hvor kontrolgruppen fik størst volumen. Af diskussionen fremgår imidlertid, at de to interventionsgrupper fik mest væske. Den største svaghed ved dette studie er den manglende beskrivelse af kontrolgruppens behandling. Problematikken kunne ikke belyses nærmere efter kontakt til forfatteren, ligesom væskebehandling på kirurgisk afdeling ikke var kendt.

Studier, der er designet til at vise effekt af forskellige væskevolumina

Der blev fundet i alt seks studier. I fem af disse undersøgte man effekten af forskellige intravenøse væskevolumina ved ambulans kirurgi og fandt, at indgift af 1-2 liter væske fik patienterne til at føle sig bedre tilpas.

Kun et studie er udført med det formål at undersøge

Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture

Price J, Sear J, Venn R

This review should be cited as: *Price J, Sear J, Venn R*. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Background: Proximal Femoral Fracture (PFF) or "hip fracture" is a frequent injury, and adverse outcomes are common. Many patients are elderly, with significant comorbidity. Several factors suggest the importance of developing appropriate techniques to optimize intravascular fluid volume. These may include protocols that enhance the efficacy of clinicians' assessments, invasive techniques such as oesophageal Doppler or central venous pressure monitoring, or advanced non-invasive techniques such as plethysmographic pulse volume determination.

Objectives: To determine the optimal method of fluid volume optimization for adult patients undergoing surgical repair of hip fracture. Comparisons of fluid types (e.g. crystalloid vs. colloid) or of blood transfusion strategies or of other pharmacological interventions (e.g. inotropes) are not considered in this review.

Search strategy: Randomized controlled trials since 1985 were identified by searching MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Cochrane Anaesthesia Group's specialized Controlled Trials Register and bibliographies of retrieved articles. Relevant journals and conference proceedings were handsearched.

Selection criteria: Randomized controlled trials comparing a fluid optimization intervention with normal practice (control) or with another fluid optimization intervention, in patients following PFF undergoing surgery of any type under anaesthesia of any type.

Data collection and analysis: Searches and exclusion

of clearly irrelevant articles were performed by one reviewer. Two reviewers examined independently the remaining studies, extracting study quality and results data. A wide range of short- and long-term outcome data was sought. Study quality was assessed using a ten-point instrument and studies were excluded if they did not meet the study criteria or if results were likely to be biased. Due to a lack of consistency in reporting, combination of data was not generally possible.

Main results: Searches identified only four trials, of which two studies, randomizing a total of 130 patients, were of adequate quality and addressed the review question. Both studies were of invasive advanced haemodynamic monitoring during the intraoperative period only. One study randomized patients to "normal care" or optimization using oesophageal Doppler; the second study randomized patients to "normal care", oesophageal Doppler or central venous pressure monitoring. In each study, invasive monitoring led to a significant increase in volume of fluid infused and a reduction in length of hospital stay. The pooled Peto odds ratio for in-hospital fatality was 1.44 (95% confidence interval 0.45-4.62). Neither study followed patients beyond hospital discharge or assessed functional outcomes (for example return to previous accommodation). No serious complications were reported to be directly attributable to the monitoring interventions. There were no studies of protocol-guided fluid optimization or of advanced non-invasive techniques.

Reviewers' conclusions: Invasive methods of fluid optimization during surgery may shorten hospital stay, but their effects on other important, patient-centred, longer-term outcomes are uncertain. An adverse effect on fatality cannot be excluded. Other fluid optimization techniques have not been evaluated. The lack of randomized studies of adequate quality addressing this important question is disappointing given the high incidence and frequently adverse outcome of PFF. More research is needed.

effekten af intravenøse væskevolumina på komplikationer og mortalitet (10). Studiet er en randomiseret observatørblindet multicenterundersøgelse, og intervention foregik såvel per- som postoperativt. I alt 172 patienter, der skulle have foretaget en planlagt kolorektal resektion, blev randomiseret til enten et restriktivt intravenøst væskeregimen eller et standardregimen. Det restriktive regimen havde som mål at bevare patientens kropsvægt uændret under hele indlæggelsesforløbet. Standardregimenet fulgte gængs praksis. Den resulterende forskel i intravenøst væskevolumen mellem grupperne blev på 2.650 ml på operationsdagen og 1.000 ml på den første postoperative dag. Der var ingen forskel de efterfølgende dage. Morbiditeten blev signifikant nedsat af restriktiv væsketerapi, både ved *intention to treat*-analyse (33% vs. 51%, $p=0,013$) og ved per-protokol-analyse (30% vs. 56%, $p=0,003$) med størst effekt på de kardiopulmonale komplikationer. Ingen patienter døde i restriktivgruppen, og fire døde i standardgruppen, alle af kardiopulmonale komplikationer ($p=0,12$, absolut risikoreduktion: 5,6% [95% CI: 0,3-10,9%]). En svaghed ved studiet var, at patientinklusionen ikke var fuldstændig konsekutiv.

Sammenfatning og konklusion

Ved at inddrage litteratur, der omhandler andre kirurgiske patientgrupper, har vi forsøgt at belyse de af Cochrane-analysens forfattere rejste problemstillinger. Blot to studier fandtes at kunne bidrage til dette (5, 10), og i kun det ene inkluderede man væskebehandlingen i hele det operative forløb (10). I begge studier fik gruppen af patienter, som modtog størst intravenøst volumen, flest komplikationer, men forskellen var kun signifikant i det ene studie (10). Ingen af studierne var designet til at vise forskel i mortalitet, men liberal intravenøs væsketerapi fandtes at være forbundet med øget risiko for død i det ene studie (10). Disse data støtter således Cochrane-undersøgelsens nonsignifikante fund. Ligesom patienter med hoftenær fraktur (2) er de patienter, som undergår kolorektal resektion (10), ofte ældre. Det er muligt at overbehandling med intravenøse væsker er særlig risikabel for ældre patienter. Der er ikke fundet tilsvarende studier, der omhandler yngre patientgrupper.

Tilgængelige data er sparsomme, og flere undersøgelser er nødvendige. Bedømt ud fra de foreliggende studier ser det ud til, at liberal intravenøs væsketerapi medfører øget morbiditet og muligvis øget mortalitet efter kirurgiske procedurer.

Reprints: *Allan Engquist*, Anæstesiologisk Afdeling R, H:S Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV.
E-mail: engquist@dadlnet.dk

Antaget den 15. januar 2003.

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse og Anæstesiologisk Afdeling R.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Shires T, Williams J, Brown F. Acute changes in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 1961;154:803-10.
2. Price J, Sear J, Venn R. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
3. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volumen expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995;130:423-9.
4. Berlauck JF, Abrams JH, Gilmour IJ et al. Perioperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. *Ann Surg* 1991;214:289-97.
5. Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE. Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery. *Ann Surg* 1997;226:229-36.
6. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1987;94:1176-86.
7. Boyd O, Grounds RM, Bennet ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. *JAMA* 1993;270:2699-707.
8. Wilson J, Woods I, Fawcett J et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ* 1999;318:1099-103.
9. Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J et al for the European Multi-center Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery. Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2000;28:3417-23.
10. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R et al. The Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. *Ann Surg* 2003 (i trykken).