

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Præoperativ behandling giver mulighed for løbende at vurdere effekten af kemoterapien, og såfremt denne er uvirksom, kan behandlingen stoppes, unødigt toksicitet kan forhindres, og skift til en anden og potentielt virksom behandling kan blive mulig.

DBCG har udarbejdet detaljerede retningslinjer for diagnostik og behandling af brystkræft, og præoperativ behandling bør ikke føre til afvigelser fra DBCG's retningslinjer for kirurgi og strålebehandling. Disse retningslinjer er uafhængige af respons på den præoperative behandling. I tillæg anbefales det, at tumor markeres, og at aksilstatus evalueres forud for den præoperative behandling.

Forsøgene, der indgår i Cochrane-analysen, er gennemført fra 1985 til 1999, og kemoterapien, der blev anvendt i den periode, er nu erstattet af nye regimener. Som standardbehandling anbefales det i dag at bruge et regimen, der indeholder både et taksan og et antracyklin, og denne anbefaling er uafhængig af, om kemoterapien anvendes før eller efter en operation.

Mange spørgsmål vedrørende præoperativ behandling er endnu ikke besvaret. Det er således ikke afklaret, hvilken form for kemoterapi der er mest effektiv, eller om overlevelsen forbedres, hvis der anvendes regimener, der fører til et større tumorsvind. Det er heller ikke afklaret, om præoperativ kemoterapi kan erstattes af endokrin terapi hos patienter med hormonreceptorpositive tumorer.

Præoperativ behandling af patienter med brystkræft giver helt specielle muligheder for translational forskning. Afhængigt af effekten kan behandlingen målrettes, hvorved patienterne kan opnå en bedre effekt og samtidig undgå bivirkninger fra en uvirksom behandling. Man har tidligere identificeret prognostiske og prædiktive markører (*TOP2A* og *HER2*)

for patienter med brystkræft, og dette har ledt til en mere specifik behandling [9, 10]. Der er dog et stort behov for yderligere at individualisere behandlingen af brystkræft.

Korrespondance: *Mogens Bernsdorf Petersen*, Onkologisk Klinik 5073, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: mogens.b.petersen@rh.regionh.dk

Antaget: 14. maj 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-717.
2. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15: 137-47.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncology* 1998;16:93-100.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:188-94.
5. Mie og JSD, van der Hage JA, van der Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art No.:CD005002. DOI: 10.1002/14651858.
6. Van der Hage JA, van der Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncology* 2001;19:4224-37.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncology* 1998; 16:2672-85.
8. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncology* 2000;18:1558-69.
9. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7483-90.
10. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erb-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers. *Gene* 1995;159:19-27.

## Bispektral indeks til forbedret anæsthesigivning og postoperativ opvågning

### En gennemgang af et Cochrane-review

Professor Palle Toft & afdelingslæge Norman Barlev

Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V

Traditionelt anvendes klinisk monitorering til at styre administrationen af anæsthesimidler. Således øges doseringen af anæsthesimidler ved hypertension og takykardi samtidig med,

at ændringer i vejrtrækning, cilierreflekser, begyndende tårerflåd og sved samt ændrede pupilforhold også tages i betragtning. Endvidere måles slutekspiratorisk koncentration af inhalationsanæstetika kontinuert på moderne anæsthesiapparater. På trods af klinisk monitorering af anæsthesidybden opstår der såkaldt huskeanæstesi hos 0,1-0,2% af de bedøvede patienter [1, 2]. Hos patienter, som er i højrisiko for at få huskeanæstesi, øges risikoen til 0,4-0,95% [2].

## Abstract

**Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery**

Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4 (Status: New)*

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub2. This version first published online: 17 October 2007 in Issue 4, 2007

Date of Most Recent Substantive Amendment: 14 August 2007

*This record should be cited as: Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiew-boon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub2.***Background**

The use of clinical signs may not be reliable to measure the hypnotic component of anaesthesia. The use of bispectral index to guide the dose of anaesthetics may have certain advantages over clinical signs.

**Objectives**

The objective of this review was to assess whether bispectral index (BIS) reduced anaesthetic use, recovery times, recall awareness and cost.

**Search strategy**

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2007, Issue 2), MEDLINE (1990 to May 2007), EMBASE (1990 to May 2007) and reference lists of articles.

**Selection criteria**

We included randomized controlled trials comparing BIS with clinical signs (CS) in titrating anaesthetic agents.

**Data collection and analysis**

Two authors independently assessed trial quality, extracted data and analysed the data. We contacted study authors for further details.

**Main results**

We included 20 studies with 4056 participants. Seven recent trials are still awaiting assessment. BIS-guided anaesthesia reduced the requirement for propofol by 1.30 mg/kg/hr (578 participants; 95% confidence interval (CI) -1.97 to -0.62) and for volatile anaesthetics (desflurane, sevoflurane, isoflurane) by 0.17 minimal alveolar concentration equivalents (MAC) (689 participants; 95% CI -0.27 to -0.07). Irrespective of the anaesthetic, BIS reduced the recovery times: time for eye opening by 2.43 min (996 participants; 95% CI -3.60 to -1.27), response to verbal command by 2.28 min (717 participants; 95% CI -3.47 to -1.09), time to extubation by 3.05 min (1057 participants; 95% CI -3.98 to -2.11) and orientation by 2.46 min (316 participants; 95% CI -3.21 to -1.71). BIS shortened the duration of postanaesthesia care unit stay by 6.83 min (584 participants; 95% CI -12.08 to -1.58) but did not reduce time to home readiness (329 participants; 95% CI -30.11 to 16.09). The BIS-guided anaesthesia significantly reduced the incidence of intraoperative recall awareness in surgical patients with high risk of awareness (OR 0.20, 95% CI 0.05 to 0.79).

**Authors' conclusions**

Anaesthesia guided by BIS within the recommended range (40 to 60) could improve anaesthetic delivery and postoperative recovery from relatively deep anaesthesia. In addition, BIS-guided anaesthesia has a significant impact on reduction of the incidence of intraoperative recall in surgical patients with high risk of awareness.

Huskeanæstesi er en velbeskrevet komplikation i forbindelse med anæstesi. Ved huskeanæstesi har patienten erindring om lyde, synsindtryk eller berøring trods bedøvelsen. De fleste patienter, der har været udsat for huskeanæstesi, vil give udtryk for dette umiddelbart efter opvågningen. 35-50% vil dog først erkende huskeanæstesien dage efter bedøvelsen. Såfremt disse patienter ikke tilbydes en samtale, risikerer de at få posttraumatisk stresstilstand.

Risikoen for at få huskeanæstesi er øget, såfremt anvendelsen af de kliniske parametre til vurdering af anæstesidybden er vanskeliggjort, eller såfremt patientens grundsygdom gør,

at vedkommende dårligt tåler anæstesimidler i større koncentration. Risikoen for at der udvikles huskeanæstesi er således øget hos patienter med svær hjerte-kar-sygdom, patienter med akut sygdom, patienter med hypovolæmi og patienter, der er medicineret med f.eks. betablokkere. Hos patienter med alkohol- eller benzodiazepinmisbrug øges risikoen pga. ændret omsætning af medicin. Risikoen for huskeanæstesi er endvidere øget ved hjertekirurgi, ved anvendelse af muskelrelaxantia og ved sectio [3, 4]. For at undgå huskeanæstesi har der derfor været et ønske om at kunne supplere ovennævnte kliniske monitorering med søvndybde monitorering.



Figur 1. Bispektral indeksmonitor efter anæstesi. I forgrunden ses elektroderne, som klistres fast på patientens pande under anæstesen.

Udviklingen af søvndybde-monitorering har været koncentreret om brug af elektroencefalogram (eeg) **Figur 1**. Ved bispektral indeks (Bis)-monitorering fremkommer der et tal for anæstesidybden. Dette tal er fremkommet ved avancerede beregninger på det spontane eeg [2]. Andre typer af søvndybde-monitoreringsapparater er baseret på det spontane eeg eller et stimulationsudløst eeg.

Bis-monitorering er den bedst undersøgte søvndybde-monitor og den eneste, som indgår i Cochrane-analysen.

Mere og mere kirurgi udføres i Danmark som ambulant kirurgi. Disse hurtige forløb kræver hurtig opvågning og udskrivelse. Efter udvikling af søvndybde-monitorer har der derfor været interesse for, om disse monitorer kunne anvendes til at mindske anæstesimiddelforbruget med og forkorte opvågnings-tiden hos patienterne.

Med søvndybde-monitorer kan man måle søvndybden ved total intravenøs anæstesi med propofol og ved anæstesi med halogenerede inhalationsanæstetika, hvorimod monitorerne ikke kan anvendes ved N<sub>2</sub>O- og ketaminanæstesi. Med Bis-monitorer måler man mere nøjagtigt sedationsdybden med anvendelse af propofol end med benzodiazepiner [5].

Spørgsmålet er, om man med anvendelse af søvndybde-monitorer kan opnå en reduktion i såvel frekvensen af huskeanæstesi som et mindsket forbrug af anæstesimidler med

tilhørende hurtig opvågning og hurtigere udskrivelse fra observationsafsnit.

### Cochrane-metaanalyse

Forfatterne foretog en systematisk litteratursøgning i en række elektroniske databaser fra 1990 til maj 2007 [6]. Kun randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvor anæstesi vejledt af Bis-monitorering blev sammenlignet med anæstesi vejledt af klinisk monitorering, blev inkluderet i metaanalysen. Otte studier blev ekskluderet. Tre af disse studier blev ekskluderet, fordi der ikke var tale om randomiserede, kontrollerede undersøgelser. De øvrige fem blev ekskluderet, fordi der ikke var tale om Bis-vejledt anæstesi sammenlignet med klinisk vejledt anæstesi. I metaanalysen inkluderedes 20 studier med i alt 4.056 patienter. Halvdelen af disse patienter stammede fra et enkelt studium udført af *Myles et al* [3]. Bortset fra i [3] var antallet af patienter i de enkelte studier relativt beskedent, nemlig 20-160. I 18 af de 20 studier indgik patienter, som var i lavrisiko for at få huskeanæstesi. I alle de inkluderede studier var de bedøvende læger instruerede i at holde Bis-indeks på 40-60. Et enkelt studium med 268 patienter blev inkluderet i metaanalysen, selv om kontrolgruppen i dette studium var historisk. Forfatterne fandt, at anvendelse af Bis-monitorering med spændvidde 40-60 kunne reducere forbruget af anæstesimidler samt reducere opvågnings-tiden og ophold på opvågningsafdelingen med få minutter. Imidlertid blev tiden til patienterne var klar til udskrivelse ikke signifikant reduceret (**Tabel 1**).

I nitten af de tyve studier kunne man ikke påvise en effekt af Bis-monitorering på huskeanæstesi. Kun i to studier var der inkluderet patienter med høj risiko for at få huskeanæstesi. I det ene af disse to studier var der kun inkluderet 30 patienter, mens der i det andet studium, der var udført af *Myles et al* [3], var inkluderet 2.463 højrisikopatienter. Således baseret primært på [3] fandt forfatterne en signifikant reduceret risiko for huskeanæstesi, såfremt Bis-monitorering blev anvendt i rekommanderet spændvidde 40-60 (**Tabel 1**).

### Diskussion

Det primære mål med metaanalysen var at vurdere, om anæstesi vejledt af Bis-monitorering kunne forbedre anæstesi-

Tabel 1. Resume af data fra Cochrane-analysen.

	Antal studier	Antal patienter	Median (95% konfidensinterval)
Propofol . . . . .	7	578	-1,3 mg/kg/t (-1,97 til -0,62)
Inhalationsanæstesi . . . . .	11	689	-0,17 MAC (-0,27 til -0,07)
Åbner øjnene . . . . .	14	996	-2,43 minutter (-3,6 til -1,27)
Følger opfordringer . . . . .	10	717	-2,28 minutter (-3,47 til -1,09)
Ekstubation . . . . .	15	1.057	-3,05 minutter (-3,98 til -2,11)
Ophold på opvågningsafdeling . . . . .	9	584	-6,83 minutter (-12,08 til -1,58)
Klar til udskrivelse fra hospital . . . . .	7	329	-7,01 minutter (-30,11 til 6,09)
Huskeanæstesiincidens . . . . .	2	2.493	0,20% (0,05 til 0,79)

MAC = minimal alveolar concentration equivalents

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

givning og den umiddelbare postoperative opvågning. Pga. den lave frekvens af huskeanæstesi blandt lavrisikopatienter er 19 af de i metaanalysen 20 inkluderede undersøgelser ikke egnede til at belyse huskeanæstesi. Imidlertid har *Myles et al* [3] i en stor prospektiv, randomiseret multicenterundersøgelse påvist, at Bis-vejledt anæstesi kunne reducere risikoen for huskeanæstesi med 82% hos højrisikopatienter. Dette er i overensstemmelse med resultaterne af en stor skandinavisk undersøgelse udført af *Ekman et al* [7]. Dette studium er ikke inkluderet i metaanalysen, idet den prospektive kohorte på 4.945 kirurgiske patienter, som blev Bis-monitoreret, blev sammenlignet med en historisk kontrolgruppe. Reduktionen i huskeanæstesi i disse to store prospektive undersøgelser var næsten identisk, nemlig henholdsvis 77% og 82%. I alle de i metaanalysen indgåede studier har man rekommanderet en Bis-spændvidde på 40-60, ligeså i [7].

En monitor alene forbedrer ikke patientbehandlingen. Det, som bedrer behandlingen, er, hvordan lægen reagerer på de data, som monitoren giver. Den eneste risiko ved søvndybde-monitorering er således, at den bedøvende læge anvender data på en uhensigtsmæssig måde. I en stor undersøgelse udført af *Sebel et al* [1] var incidensen af huskeanæstesi 0,1% hos de patienter, der blev bedøvet vejledt af kliniske parametre, mens incidensen hos de patienter, som blev monitoreret med Bis under bedøvelsen var 0,2%. Selv om forskellen ikke var statistisk signifikant, var incidensen af huskeanæstesi dobbelt så høj i den Bis-monitorerede gruppe. I denne store prospektive undersøgelse var anvendelsen af Bis ikke blevet standardiseret til en Bis-spændvidde på 40-60. I studiet fandt man, at alle de Bis-monitorerede patienter, som havde huskeanæstesi, havde haft en Bis-værdi, der var større end 60. Det er således muligt, at Bis-monitoren af nogle anæstesilæger som antydte i et læserbrev i *Anaesthesia and Analgesia* [8] er blevet anvendt primært til at reducere anæstesimiddelforbruget og opvågningstiden. Det må således understreges, at Bis-monitorering skal anvendes standardiseret, nemlig til at opnå en spændvidde på 40-60. I betragtning af de alvorlige konsekvenser, som huskeanæstesi kan få for patienterne, og den marginale, minutter varende forkortelse af opvågningstiden ved Bis-monitorering, mener vi, at det primære mål med Bis-monitorering bør være at undgå huskeanæstesi.

### Konklusionen

Frekvensen af huskeanæstesi er 0,1-0,2% hos alle patienter, der har været i generel anæstesi, og den er betydeligt højere hos højrisikopatienter. Inden for de senere år er der udviklet søvndybde-monitorer. I en metaanalyse har man påvist, at standardiseret anvendelse af Bis-monitorer kan reducere den umiddelbare opvågningstid og tiden på opvågningsafsnit med få minutter. Tiden til udskrivelse fra sygehus blev ikke reduceret. Standardiseret anvendelse af Bis-monitorer kan reducere risikoen for huskeanæstesi med ca. 80%.

Hos patienter, som udsættes for huskeanæstesi, kan der

udvikles posttraumatisk stresstilstand. Det primære mål med anvendelse af søvndybde-monitorer bør derfor være at reducere risikoen for huskeanæstesi.

Korrespondance: *Palle Toft*, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: palle.toft@ouh.regionsyddanmark.dk

Antaget: 5. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004;99:833-9.
2. Nielsen JS, Thøgersen B, Ørding H. Søvndybde-monitorering – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007. Medicinsk Teknologivurdering – puljeprosjekter 2007:7.
3. Myles PS, Leslie K, McNeil J et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
4. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P et al. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355:707-11.
5. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1151-9.
6. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane database of systematic reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub2.
7. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20-6.
8. McCulloch TJ. Use of bis monitoring was not associated with a reduced incidence of awareness. *Anaesth Analg* 2005;100:1221-2.