

Brug af noradrenalin via perifert venekateter hos operationspatienter

Sophie Amalie Ekeløf¹, Sarah Ekeløf², Jesper N. Bech^{3,4} & Peter Ekeløf¹

STATUSARTIKEL

- 1) Anæstesiologisk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro
 2) Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge
 3) Universitetsklinikken for Nyresygdomme og Blodtryksforhøjelse, Regionshospitalet Holstebro
 4) Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
 2017;179:V02170157

Behandlingskrævende hypotension under operationer er en hyppig hændelse. I et nyligt publiceret prospektivt klinisk studie angav man, at 16,4% af patienterne fik en eller flere episoder med hypotension under operationen [1]. Længerevarende hypotension kan medføre alvorlige postoperative komplikationer pga. hypoperfusion af vitale organer såsom nyrer, hjerne og hjerte [2]. Optimering af det kardiovaskulære system og herved stabilisering af blodtrykket kan foretages med væske-terapi og administration af vasoaktive stoffer. Ephedrin og phenylephrin er de hyppigst anvendte vasoaktive stoffer. Ved behov for længerevarende blodtrykstabilisering har begge stoffer deres begrænsninger [3, 4]. Noradrenalin (NA) kan derfor overvejes i situationer med behov for længerevarende vasoaktiv behandling. NA administreres normalt via et centralt venekateter (CVK), da det er en kraftig vasokonstriktor, hvorfor der ved kontinuerlig indgivelse af NA via et perifert venekateter (PVK) er risiko for ekstravasation og iskæmisk vævsskade [5, 6]. Anlæggelse af CVK er kun berettiget ved større operationer hos patienter med en begrænset kardiovaskulær reserve [3]. Formålet med denne artikel er at beskrive de hyppigst anvendte vasoaktive medikamenter, diskutere fordele og ulemper ved perioperativ administration af NA via PVK samt angive retningslinjer for brug af NA via PVK.

VASOAKTIVE MEDIKAMENTER

Ephedrin administreres via PVK som bolusinjektion under kortere operationer [6]. Ephedrin er et indirekte virkende sympatomimetikum, idet det øger den præsynaptiske frigivelse af NA og nedsætter den præsynaptiske genoptagelse af NA. Det kliniske respons svarer således til indgift af NA [4]. NA stimulerer alfa1-receptoren i de perifere kar, øger hjertets *afterload* og giver en svag stimulering af beta-receptoren, hvilket øger hjertets frekvens og minutvolumen. Virkningen af ephedrin er afhængig af kroppens lager af NA. Studier har vist en aftagende virkning af ephedrin, typisk når der er givet over 30 mg [4].

Phenylephrin er en selektiv alfa1-receptoragonist, som via stimulation af karrenes alfa1-receptorer udøver perifer vasokonstriktion, øger hjertets *afterload* og herved giver en blodtryksstigning. Phenylephrin har ingen inotrop virkning via hjertets betareceptorer og phenylephrins kardiale effekt afhænger af hjertets volumenstatus [7]. I situationer med nedsat *preload* vil indgift af phenylephrin bevare hjertets minutvolumen, mens phenylephrin ved normovolæmi vil medføre et mindre fald i hjertets minutvolumen [7]. Ulempen ved phenylephrin er, at blodtryksstigningen sker på bekostning af en øgning i hjertets arbejde og dermed i hjertets iltforbrug [8]. Phenylephrin kan inducere en uønsket reflektorisk bradykardi, hvilket bidrager til et fald i hjertets minutvolumen [4, 8]. Phenylephrin administreres som intravenøs bolus, men da effekten har en varighed på 5-10 minutter vil kontinuerlig infusion ofte være nødvendig [6].

NA stimulerer svagt hjertets beta1-receptorer og forårsager en kraftig perifer vasokonstriktion via karrenes alfa1-receptorer [4, 6]. NA er således en potent vasopressor, der fører til blodtryksstigning med bevaret organperfusion [9, 10]. NA administreres traditionelt via CVK pga. stoffets potente vasokonstriktoriske effekt, og en evt. ekstravasation af NA kan forårsage iskæmi/nekrose [3]. Ved behov for længerevarende perioperativ vasoaktiv støtte af kredsløbet er NA et mere hensigtsmæssigt valg end specielt phenylephrin. Dette er bl.a. vist i et randomiseret klinisk studie med 104 gravide kvinder, der fik foretaget elektivt kejsersnit i spinalanalgesi [10]. Kvinderne blev randomiseret til

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandlingskrævende hypotension under operationer forekommer hyppigt, og stabilisering af blodtrykket foretages med væske og vasoaktive medikamenter. Noradrenalin er en effektiv vasopressor, men ekstravasation kan give svær iskæmisk vævsskade, hvorfor det oftest administreres via et centralt venekateter (CVK).
- ▶ Studier har vist, at noradrenalin kan administreres via et perifert venekateter (PVK) med minimal risiko for vævsskade, hvis PVK anlægges i en større vene på underarmen eller overarmen. Der skal være klare retningslinjer for hurtig behandling af evt. ekstravasation med phentolamin.
- ▶ Noradrenalin er effektivt ved behov for længerevarende blodtrykstabilisering perioperativt. Hos akutte, ustabile operationspatienter kan administration af noradrenalin via PVK være et sikkert og hurtigt alternativ til CVK-administration.

enten kontinuerlig infusion af phenylephrin eller NA på PVK. Infusion af NA medførte en lille stigning i hjertets minutvolumen, hvorimod der ved infusion af phenylephrin sås et fald (respektive 102% og 93,8%, $p = 0,04$). Infusion af NA medførte også færre hypotensive episoder end infusion af phenylephrin ($p = 0,001$) [10].

CENTRALT VENEKATETER

CVK bruges især ved administration af vævsirriterende agenser som antibiotika, vasoaktive medikamenter, inotropika og kemoterapi [3]. I studier har man fundet, at op mod 15% af de patienter, som får anlagt et CVK, får en eller flere CVK-associerede komplikationer [11, 12]. De hyppigste komplikationer er pneumothorax, arterielle skader, infektioner og trombose [13]. Hyppigheden af infektioner og trombose er afhængig af varigheden af kateterets liggetid samt patientens grundsygdom og ses derfor sjældent hos operationspatienter [14]. Anlæggelse af et CVK er tidskrævende, hvilket kan være problematisk hos akutte behandlingskrævende og hæmodynamisk ustabile patienter.

NORADRENALIN VIA PERIFERT VENEKATETER

Ifølge Lægemiddelstyrelsen må NA udelukkende gives via CVK [15]. Evidensen bag denne anbefaling bygger på casestudier, ekspertvurderinger og ganske få kliniske studier med kritisk syge patienter [12], hvilket ofte er en anden population end patienterne på operationsgangen.

I et prospektivt kohortestudie monitorerede man brugen af vasoaktive medikamenter administreret via PVK på en intensivafdeling [3]. De vasoaktive medikamenter var NA, dopamin og phenylephrin. Den primære effektparameter var frekvensen af lokal vævsskade forårsaget af de vasoaktive medikamenter. PVK'et blev kontrolleret hver anden time, og ved ekstravasation blev der givet phentolamin og lokal applikation af nitroglycerinsalve [3]. I alt fik 953 patienter anlagt PVK, og 734 (82%) fik vasoaktive medikamenter i undersøgelsesperioden. De vasoaktive medikamenter blev i gennemsnit administreret i 49 ± 22 timer. I alt havde 95 ud af de 734 patienter (13%) behov for et CVK i undersøgelsesperioden. Ekstravasation skete hos 19 patienter (2%), men ingen fik lokal vævsskade. Ud af de 19 patienter fik 16 noradrenalin og tre dopamin på PVK [3].

I et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie med 266 intensivpatienter undersøgte man frekvensen af større kateterrelaterede komplikationer ved hhv. CVK (135 patienter) og PVK (128 patienter). Patienterne blev fulgt i op til 28 dage [12]. Følgende medikamenter blev infunderet: adrenalin, NA, dopamin, dobutamin, amiodaron, vancomycin og amphotericin. Komplikationer i forbindelse med anlæggelse af CVK og



Noradrenalin til intravenøs administration.

PVK er af natur ikke sammenlignelige, så for at kunne sammenligne komplikationerne anvendtes en metode, hvori man inddrog ulemper for patienterne. Komplikationerne blev klassificeret som større eller mindre. Det totale antal af større kateterrelaterede komplikationer pr. patient var signifikant højere for PVK-gruppen end for CVK-gruppen (133/128 vs. 87/135, $p = 0,02$) [12]. De to afgørende forskelle i komplikationsfrekvensen til fordel for CVK skyldtes vanskelige og gentagne forsøg på perifer veneadgang samt rødme ved det perifere indstikssted ved brug af PVK. Metoden blev bedømt som sikker hos den gruppe af kritisk syge patienter, hvor perifer veneadgang var ukompliceret, og behovet for vasopressorstoffer var beskedent [12].

I et systemisk review ønskede man at undersøge lokal vævsskade og ekstravasation ved brug af vasopressorer både ved PVK og CVK [14]. Reviewet omfattede 85 studier med i alt 270 patienter. Kun et af studierne var randomiseret [12], resten var caserapporter eller caseserier. PVK blev brugt i 79 studier, CVK i fem studier og både PVK og CVK i ét studie. Der blev rapporteret om 325 separate tilfælde af ekstravasation af vasopressor med eller uden lokal vævsskade. NA, dopamin og vasopressin forårsagede hyppigst lokale vævsskader ved PVK-administration. Ud af de 325 tilfælde af ekstravasation skete 318 ved brug af PVK. NA var administreret i 164/325 tilfælde af ekstravasation (80,4%). Data fra dette review stammer stort set fra caserapporter og -serier og kan dermed ikke siges at være repræsentative for hyppigheden af vævsskade eller ekstravasation ved brugen af NA på PVK. Man kan forsigtigt konkludere, at udvikling af vævsskade eller ekstravasation afhænger af infusionstiden, vævsperfusionen i den anvendte ekstremitet og koncentrationen af vasopressorstoffet.

Vedrørende operationspatienter foreligger der os bekendt kun den tidligere omtalte undersøgelse af brugen af NA til elektive kejsersnit [10]. Her infunderedes NA i en koncentration på 5 mikrogram/ml med en infusionsrate på median 28 ml/t uden angivelse af bivirkningshyppigheden [10]. Hovedparten af de rapporterede data omhandler således kritisk syge patienter, der

var indlagt på en intensivafdeling og havde behov for længerevarende infusion af vasopressorstoffer og samtidig ofte havde betydelig komorbiditet i form af kardiovaskulær sygdom eller sepsis med tilhørende hypoperfusion af ekstremiteterne. Studierne tyder dog på, at der selv hos kritisk syge patienter sikkert kan infunderes vævstoksiske medikamenter, hvis det foretages i et protokolleret regi [3]. Det er derfor nærliggende at konkludere, at man også hos operationspatienter sikkert kan infundere NA via et PVK.

RETNINGSLINJER FOR ADMINISTRATION AF NORADRENALIN VIA ET PERIFERT VENEKATETER

Følgende forslag til en klinisk retningslinje til administration af NA via PVK er baseret på den tilgængelige litteratur (Tabel 1). Kun i et af de refererede studier benyttede man en egentlig protokol for administration af vasopressorer via PVK og observerede ikke lokal vævsskade [3]. Det anbefales at anvende en blanding af NA på 10 mikrogram/ml. Såfremt man f.eks. giver patienten NA 0,1 mikrogram/kg/min, vil man hos en patient på 80 kg skulle infundere 48 ml/t af blandingen. Pga. det store volumen kan man hurtigt erkende en evt. ekstravasation. NA skal infunderes gennem et særskilt

PVK uden anden infusion på samme kateter og være synligt for det ansvarlige sundhedspersonale, således at en vasokonstriktion omkring venekateteret opdages i tide. Vasokonstriktion, ekstravasation og længerevarende behov for infusion af doser af NA over 0,1 mikrogram/kg/min i mere end 12 timer må anses for at være en kontraindikation for forsat perifer infusion, og man skal da i stedet anlægge et CVK.

Ved ekstravasation af en vasopressor kan indgivelse af alfa-receptorantagonister såsom phentolamin virke som antidot [16]. Studier udført på kaniner og hunde har vist, at svær vævsskade kan forhindres, hvis phentolamin gives inden for 12 timer efter ekstravasation af NA [17]. I et klinisk studie anvendtes phentolamin ved ekstravasation af NA, og man observerede ingen tilfælde af vævsskade ved ekstravasation [3]. Ved ekstravasation bør phentolamin administreres med det samme, også selvom der endnu ikke er observeret vasokonstriktion eller iskæmisk vævsskade [18]. I tilfælde af ekstravasation aspireres der på PVK, der efterfølgende efterlades in situ. Der gives phentolamin iht. anbefalingerne (Tabel 1). Phentolamin kan teoretisk medføre et blodtryksfald, og hvis patienten er afhængig af vasopressorstoffer, må man inden have anlagt et nyt PVK i en egnet vene alternativt anlægge et CVK. Phentolamin er en ikkeregistreret antidot, hvorfor den enkelte anæstesiaafdeling skal ansøge Lægemiddelstyrelsen om tilladelse til at anvende det. På afdelinger, hvor man infunderer vasoaktive medikamenter på PVK, skal phentolamin være umiddelbart tilgængeligt.

TABEL 1

Håndtering af noradrenalin på perifert venekateter.

Kriterier for indgivelse af noradrenalin på perifert venekateter

PVK anlægges i en større, lige vene på velfunderet overekstremitet
 PVK anlægges på modsatte ekstremitet af evt. blodtryksmanchet
 Noradrenalin skal infunderes gennem eget PVK uden anden infusion på samme kateter

Noradrenalin anbefales administreret i en blanding af 1 mg noradrenalin i 99 ml 5% glukose, koncentration 10 µg/ml

Anbefalet maks. dosis 0,1 µg/kg/min i højst 12 h

Ved kortvarigt behov kan øges til en dosis på 0,2 µg/kg/min

PVK observeres kontinuerligt af personale for potentiel ekstravasation eller vasokonstriktion

Ved observerede komplikationer kontaktes lægen øjeblikkeligt

Vener på håndryg, håndled og underekstremiteter skal ikke anvendes, da ekstravasation her vil være katastrofalt for funktionen

Ultralyd kan anvendes ved anlæggelse af PVK for at sikre korrekt placering

Behandling af ekstravasation

Er patientens hæmodynamik afhængig af noradrenalin, skift til andet PVK eller anlæg straks et CVK

Lad PVK blive liggende og aspirer så meget væske som muligt.

Giv subkutan phentolamin 0,1-0,2 mg/kg op til 10 mg dels gennem PVK og dels subkutan rundt om området med en 25 G-nål

Giv phentolamin så snart det opdages, at infusionen er gået subkutan uanset om området ikke er vasocontraheret (hvidt)

Bør give øjeblikkelig effekt, ellers giv ny dosis, herefter fjernes PVK

CVK = centralt venekateter; PVK = perifert venekateter.

KONKLUSION

Behandlingskrævende hypotension er en hyppig peroperativ komplikation i forbindelse med anæstesi, men den kan kontrolleres ved optimering af det kardiovaskulære system med væske og vasoaktive medikamenter. Ved behov for længerevarende peroperativ støtte af kredsløbet er NA superior til de øvrige vasoaktive medikamenter pga. dets potente perifere vasokonstriktoriske virkning og svage inotrope effekt, der samlet set resulterer i et stabilt blodtryk med bevaret organgennemblødning. NA kan administreres via PVK, hvis det sker under protokolleret observation og pleje. Ved brug af NA på PVK skal der foreligge en vejledning i observation for og behandling af eventuel ekstravasation. Ved akutte, hæmodynamisk ustabile patienter, hvor tid er essentiel, kan administrering af NA via PVK være et hurtigt og sikkert alternativ til administrering via CVK.

SUMMARY

Sophie Amalie Ekeløf, Sarah Ekeløf,

Jesper N. Bech & Peter Ekeløf:

Administration of norepinephrine in peripheral venous catheter on surgical patients

Ugeskr Læger 2017;179:Vo2170157

Hypotension is a common event during surgery and can cause serious post-operative complication, but vasoactive drugs can stabilize the cardiovascular system and reduce the risk of post-operative complications. Norepinephrine is an ideal vasopressor. Due to the risk of extravasation and ischaemic tissue damage norepinephrine is often administered via a central venous catheter. Administration of norepinephrine via a peripheral venous catheter may be a safe alternative during surgery, if the drug is administered correctly.

KORRESPONDANCE: Sophie Amalie Ekeløf.

E-mail: sophie.ekeloef@gmail.com

ANTAGET: 31. maj 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. august 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tarkkila PJ, Kaukinen S. Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth* 1991;16:101-6.
2. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507-15.
3. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 2015;10:581-5.
4. Mayhew DJ, Palmer K. Inotropes. *Anaesth Intens Care Med* 2015;16:508-12.
5. Oglesby JE, Baugh JH. Tissue necrosis due to norepinephrine. *Am J Surg* 1968;115:408-12.
6. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11. ed.. McGraw-Hill, 2005.
7. Rebet O, Andremont O, Gerard JL et al. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:638-44.
8. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C 3rd. The physiologic implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg* 2011;113:284-96.
9. Moller MH, Claudius C, Juntila E et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesth Scand* 2016;60:1347-66.
10. Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF et al. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015;122:736-45.
11. Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Crit Care Med* 2007;35:1390-6.
12. Ricard JD, Salomon L, Boyer A et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013;41:2108-15.
13. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: Mechanical complications. *Intens Care Med* 2002;28:1-17.
14. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30:653.e9-17.
15. Lægemiddelstyrelsen. Noradrenalin (NA), 2017. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3094> (23. apr 2017).
16. Zucker G. Use of phentolamine to prevent necrosis due to levarterenol. *J Am Med Assoc* 1957;163:1477-9.
17. Berben JY, Bryant MF, Howard JM. Etiology and prevention of sloughs produced by L-norepinephrine (levophed). *Ann Surg* 1957;146:1016-20.
18. Weingart S. Podcast 107 – peripheral vasopressor infusions and extravasation. <http://emcrit.org/podcasts/peripheral-vasopressors-extravasation/> (24. feb 2017).