



# Høgskulen på Vestlandet

## Masteroppgave

MKS591-O-2024-VÅR-FLOW assign

### Predefinert informasjon

<b>Startdato:</b>	10-05-2024 09:00 CEST
<b>Sluttdato:</b>	24-05-2024 14:00 CEST
<b>Eksamensform:</b>	Masteroppgave
<b>Termin:</b>	2024 VÅR
<b>Vurderingsform:</b>	Norsk 6-trinns skala (A-F)
<b>Flowkode:</b>	203 MKS591 1 O 2024 VÅR
<b>Intern sensor:</b>	(Anonymisert)

### Deltaker

<b>Kandidatnr.:</b>	161
---------------------	-----

### Informasjon fra deltaker

<b>Antall ord *:</b>	14683
----------------------	-------

**Egenerklæring \*:**

Ja

**Jeg bekrefter at jeg har registrert oppgavetittelen på norsk og engelsk i StudentWeb og vet at denne vil stå på vitnemålet mitt \*:**

Ja

### Gruppe

<b>Gruppenavn:</b>	(Anonymisert)
<b>Gruppenummer:</b>	19
<b>Andre medlemmer i gruppen:</b>	101

Jeg godkjenner avtalen om publisering av masteroppgaven min \*

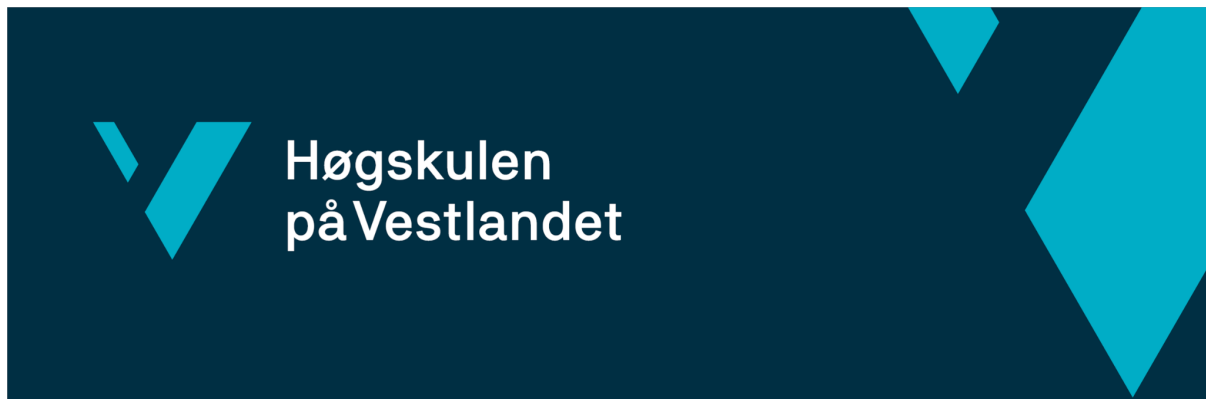
Ja

Er masteroppgaven skrevet som del av et større forskningsprosjekt ved

Nei

Er masteroppgaven skrevet ved bedrift/virksomhet i næringsliv eller of

Nei



## Masteroppgave

# Forebygging av mareritt og hallusinasjoner i ketaminanestesi

## Prevention of nightmares and hallucinations during ketamine anesthesia

Kandidatnummer: 101 og 161

Navn: Erik Skaadel og Alexander Fludal

Dato for innlevering: 24.05.2024

Master i klinisk sykepleie - Anestesisykepleie

Fakultet for helse- og sosialvitenskap

Veiledere: Sigrunn Drageset og Astrid Karin Elde Berland

Innleveringsdato: 24.05.2024

Jeg bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 12-1.

## Innholdsfortegnelse

<b>1.0 INNLEDNING</b> .....	<b>7</b>
1.1 BAKGRUNN.....	7
1.2 TIDLIGERE FORSKNING.....	7
<b>2.0 TEORI</b> .....	<b>9</b>
2.1 MEDISINSK KUNNSKAP.....	9
2.2 PASIENTSIKKERHET.....	10
2.3 ANESTESISYKLEPILERENS GRUNNLAGSDOKUMENT OG NORSK STANDARD FOR ANESTESI.....	11
<b>3.0 HENSIKT, MÅLSETNINGER OG FORSKNINGSSPØRSMÅL</b> .....	<b>13</b>
<b>4.0 METODE</b> .....	<b>14</b>
4.1 DESIGN.....	14
4.2 ANVENDT METODE: METAANALYSE OG BESKRIVENDE SYNTSE.....	14
4.3 UTVALG.....	15
4.4 DATAINNSAMLING OG ANALYSE.....	15
4.5 ELEKTRONISKE VERKTØY.....	16
4.6 UTVALG AV STUDIER.....	17
4.7 KRITISK VURDERING.....	18
4.8: VURDERING AV KVANTITATIV FORSKNING.....	19
4.9: VURDERE RISIKO FOR SKJEVHET VED KVANTITATIV FORSKNING.....	20
4.10: DATAEKSTRAKSJON.....	21
4.11 DATAANALYSE.....	21
4.12 BESKRIVENDE SYNTSE.....	23
4.13: KRITISK VURDERING AV METAANALYSEN.....	24
4.14: ETISKE VURDERINGER.....	24
<b>5.0 RESULTATER</b> .....	<b>25</b>
5.1 UTVELGELSE AV ARTIKLER.....	25
5.2 BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER.....	25
5.3 EKSKLUDERTE STUDIER.....	28
5.4 KRITISK VURDERING VED BRUK AV SJEKKLISTER.....	28
5.5 RESULTATER FRA DET SYSTEMATISKE SØKET.....	33
5.6 METAANALYSEN.....	34
5.7 URO OG ATFERDSREAKSJONER.....	38
5.8 ANDRE MÅLEMETODER.....	39
5.9 RESPIRATORISKE FUNN.....	39
5.10 SIRKULATORISKE FUNN.....	40
5.11 PASIENTSIKKERHET.....	41
5.12 KRITISK VURDERING AV METAANALYSEN.....	41
<b>6.0 DISKUSJON</b> .....	<b>43</b>
6.1 DISKUSJON AV RESULTATER.....	43
6.2 METODEDISKUSJON.....	51
6.3 BETYDNING FOR PRAKSIS OG VIDERE FORSKNING.....	55
<b>7.0 KONKLUSJON</b> .....	<b>57</b>
<b>10.0 VEDLEGG</b> .....	<b>58</b>
<b>11.0 REFERANSELISTE</b> .....	<b>69</b>

## Oversikt over figurer og vedlegg

Figur 1: PICO

Figur 2: Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Figur 3: Antall inkluderte artikler etter primær og sekundær screening

Figur 4: PRISMA Flytdiagram

Figur 5: Kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene

Figur 6: Sjekkliste for vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Figur 7: Sjekkliste for vurdering av kohortstudie

Figur 8: Risiko for systematisk skjevhet i kvantitative studier

Figur 9: Samlet skogsplott, med samtlige studier

Figur 10: Sub-gruppe-skogsplott for barn

Figur 11: Sub-gruppe-skogsplott for voksne

Figur 12: Skogsplott intravenøs administrering

Figur 13: Skogsplott intramuskulær administrering

Figur 14: GRADE-vurdering av metaanalysen

Vedlegg 1: Dataekstraksjonsfil

Vedlegg 2: Søkestreng i Embase

Vedlegg 3: Søkestreng i Cinahl

Vedlegg 4: Søkestreng i Medline

Vedlegg 5: Søkestreng i Cochrane

Vedlegg 6: Oversikt over ekskluderte studier etter fultekstlesning

Vedlegg 7: Gjennomsnittlige blodtrykksmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 3)

Vedlegg 8: Gjennomsnittlige blodtrykksmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 3)

Vedlegg 9: Gjennomsnittlig systolisk blodtrykk i Gunduz et al. (2011, s. 222)

Vedlegg 10: Gjennomsnittlige pulsmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 2)

Vedlegg 11: Gjennomsnittlige pulsmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 2)

Vedlegg 12: Gjennomsnittlig VAS-målinger i Gunduz et al. (2011, s. 222)

## Forord

Innleveringen av masteroppgaven markerer slutten på et lærerikt utdanningsløp innen master i anestesisykepleie ved HVL. Det har vært krevende og utfordrende å skrive masteroppgave samtidig som vi har jobbet, men takket være godt samarbeid og systematisk og målrettet arbeid har vi kommet i mål med en oppgave vi er godt fornøyd med. I rekken av samarbeidspartnere som fortjener takk, må vi starte med hverandre. Samarbeidet har vært helt uvurderlig.

Deretter må vi rette en stor takk til bibliotekarene ved HVL for hjelp med søk og søkestrategi. Det samme gjelder for statistiker Geir Egil Eide med hjelp til utforming av metaanalyse og forrest plot.

Takk til Sigrunn Drageset og Astrid Karin Elde Berland som har veiledet oss gjennom prosjektplan og denne masteroppgaven. Takk for støtte, gode råd og konstruktive tilbakemeldinger.

Til slutt retter vi en stor takk til ektefelle, barn og samboer for støtte og ikke minst tålmodighet.

Dere har vært til stor hjelp.

Takk!

Erik og Alexander  
Bergen, 2024

## Sammendrag

**Bakgrunn:** WHO klassifiserer ketamin og midazolam som essensielle legemidler, som må være tilgjengelig over hele verden. Ketamin kan føre til mareritt og hallusinasjoner, spesielt hos voksne pasienter. Haukeland Universitetssykehus sin metodebok anbefaler rutinemessig bruk av benzodiazepiner, som midazolam, for å redusere disse bivirkningene hos voksne. Evidensen bak denne metoden framstår uklar.

**Hensikt:** Undersøke hvilken kunnskap som finnes om midazolam i forebygging av mareritt og hallusinasjoner forårsaket av ketaminanestesi.

**Metode:** Det er utført systematisk og omfattende søk i de elektroniske databasene Medline, Embase, Cochrane og Cinahl etter primærstudier som vurderte effekten av midazolam i forebygging av mareritt og hallusinasjoner forårsaket av ketaminanestesi, som har resultert i en systematisk oversiktsstudie. Dataene er analysert med metaanalyse og beskrivende syntese, med subgrupper. Den kritiske vurderingen er gjennomført ved bruk av Helsebibliotekets sjekklister for vurdering av randomiserte, kontrollerte studier og kohortstudier. «The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias» er brukt for å vurdere studienes risiko for systematisk skjevhet. GRADE er brukt for å undersøke om vi kan stole på funnene i vår systematiske oversikt.

**Resultat:** Det ble inkludert syv primærstudier i denne systematiske oversikten. Tre av studiene forsker på voksne deltagere, tre studier forsker på barn, mens en studie har sammenfattet resultater på voksne og barn. En studie var det ikke mulig å dikotomisere, da resultatene var presentert som kontinuerlige utfallsmål. For sammenligningen av pasienter i ketaminanestesi med midazolam mot pasienter uten midazolam sammenstilte vi utfallsmålene i en metaanalyse som viste en samlet RR på 1.15 (CI 0.98 til 1.36) og en høy grad av heterogenitet ( $I^2=85.8\%$ ). Våre bifunn i den beskrivende syntesen indikerer at midazolam kan stabilisere blodtrykk og puls i ketaminanestesi og at pasienter og helsepersonell er mer tilfreds med ketaminanestesi akkompagnert av midazolam. Vi finner ingen effekt på forekomst av respiratoriske komplikasjoner eller smerter.

**Konklusjon:** Resultatene indikerer at midazolam ikke gir statistisk signifikant reduksjon av mareritt og hallusinasjoner hos pasienter i ketaminanestesi, men metaanalysen indikerer potensiell effekt både hos barn og voksne. Dette understreker behovet for ytterligere forskning med både kvantitative og kvalitative tilnærminger.

**Nøkkelord:** Ketamin, midazolam, anestesi, mareritt, hallusinasjoner og systematisk oversikt.

## Abstract

**Background:** WHO classifies ketamine and midazolam as essential medications, which must be globally accessible. Ketamine can lead to nightmares and hallucinations, especially in adult patients. The clinical handbook of Haukeland University Hospital recommends routine use of benzodiazepines, such as midazolam, to reduce these side effects in adults. The evidence behind this method appears unclear.

**Purpose:** To determine what knowledge exists regarding midazolam in preventing nightmares and hallucinations caused by ketamine anesthesia.

**Method:** A systematic and comprehensive search was conducted in the electronic databases Medline, Embase, Cochrane, and Cinahl for primary studies assessing the effect of midazolam in preventing nightmares caused by ketamine anesthesia. The data were analyzed using meta-analysis and narrative synthesis, with subgroups. Critical assessment was conducted using the Norwegian Electronic Health Library's checklists for assessing randomized controlled trials and cohort studies. "The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias" was used to assess the studies' risk of systematic bias. GRADE was used to examine whether we can rely on the findings in our systematic review.

**Results:** Seven primary studies were included in this systematic review. Three studies focused on adult participants, three studies focused on children, while one study summarized results for both adults and children. One study could not be dichotomized as the results were presented as a continuous outcome measure. For the comparison of patients undergoing ketamine anesthesia with midazolam versus patients without midazolam, we pooled the outcome measures in a meta-analysis, which showed an overall RR of 1.15 (CI 0.98 to 1.36) and a high degree of heterogeneity ( $I^2=85.8\%$ ). Our additional findings in the descriptive synthesis indicate that midazolam can stabilize blood pressure and pulse in ketamine anesthesia, and that patients and healthcare professionals are more satisfied with ketamine anesthesia accompanied by midazolam. We find no effect on the occurrence of respiratory complications or on patient pain.

**Conclusion:** The results indicate that midazolam does not provide statistically significant reduction of nightmares and hallucinations in patients undergoing ketamine anesthesia, but the meta-analysis suggests potential effects in both children and adults. This underscores the need for further research using both quantitative and qualitative approaches.

**Keywords:** Ketamine, midazolam, anesthesia, nightmares, hallucinations and systematic review.



# 1.0 Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Verdens helseorganisasjon har ketamin og midazolam på listen over essensielle legemidler (2021), som betyr at det er medikamenter som bør være lett tilgjengelig i hele verden. Vår erfaring fra postoperativ og akuttmottak ved bruk av ketamin, er pasienter som beskriver mareritt, hallusinasjoner og en medisin de aldri vil ha igjen. I Haukeland Universitetssykehus sin metodebok (Strandenes, 2023) står det at man rutinemessig skal vurdere å ko-administrere benzodiazepiner til voksne, men ikke til barn, for å forebygge disse bivirkningene. Vi har erfart midazolam som førstevalget blant benzodiazepiner for å forebygge de psykiske bivirkningene. Ketofol er et kombinasjonspreparat av ketamin og propofol, som er i utstrakt bruk i andre land til samme indikasjon (Butterworth et al., 2022, s. 174). S-ketamin er en kjemisk halvdel av ketamin og i metodeboken til Oslo Universitetssykehus står det at den har bedre bivirkningsprofil men hensyn til hallusinasjoner sammenlignet med ketamin (u.å.). Da vi ser det er ulike metoder, er vi interessert i evidensen som støtter opp under Haukeland universitetssykehus sin metode om benzodiazepiner.

## 1.2 Tidligere forskning

Green og Krauss (2004, s. 467) skriver i sine retningslinjer om ketaminanestesi at ketamin er velkjent for å skape hallusinasjoner og mareritt under oppvåkning. I følge Peltoniemi et al. (2016, s. 1059) kan de velkjente psykiske og kognitive bivirkningene begrense den kliniske nytten av ketamin. De viser også til at bivirkningene kan begrenses med samtidig bruk av andre sedativa og hypnotika som for eksempel midazolam (2016, s. 1067). Hallusinasjoner og mareritt beskrives som vanlige psykiske bivirkninger av ketamin som rammer mellom 1 og 10% og insidensen reduseres i kombinasjon med benzodiazepiner (Felleskatalogen, 2022). En litteraturgjennomgang av 87 studier om ketamin til voksne viser til en kumulativ forekomst av 10 til 20 % av oppvåknings agitasjon som forbindes med drømming, mareritt og hallusinasjoner, hos for det meste ikke premedisinerte pasienter (Strayer & Nelson, 2008, s. 1023). De skriver og at benzodiazepiner reduserer denne forekomsten, og i noen studier helt ned til 0%. Tilsvarende forskning viser til en varierende forekomst fra 0 – 30 % blant voksne, men at titrerte doser med benzodiazepiner effektivt reduserer forekomsten (Green & Krauss, 2004, s. 467). Det er en lavere forekomst av ubehagelige drømmer, mareritt og

hallusinasjoner hos barn (Strayer & Nelson, 2008, s. 986) enn hos voksne med en forekomst på 1.6 % rapportert til mer enn mild (Green & Krauss, 2004, s. 467). På tross av dette finner vi ingen systematisk oversikt over midazolams effekt på å forebygge mareritt og hallusinasjoner ved ketamin, noe som understreker behovet for ytterligere forskning for å forstå bedre hvordan denne kombinasjonen påvirker barn og voksne.

## 2.0 Teori

### 2.1 Medisinsk kunnskap

Ketamin består av to speilbildemolekyler, der S-ketamin vil gi økt anestetisk potens og redusere de psykiske bivirkningene sammenlignet med den andre kjemiske halvdel som er R-ketamin (Butterworth et al., 2022, s. 172). S-ketamin er tilgjengelig i store deler av verden (Butterworth et al., 2022, s. 172) og S-ketamin har blitt angitt å dobbel så potent som ketamin. Ketamin er et anestesimiddel som fører til amnesi og analgesi. Det fører til en dissosiert anestesi, og i motsetning til gass- og total intravenøs anestesi (TIVA) fører det ikke til depresjon av sentralnervesystemet. Pasienten kan dermed virke våken, men er ikke klar og orientert. Bortfall av normale avvergereaksjoner ved påført smertestimuli tilsier tilstrekkelig analgesi og anestesi (Lian & Næss, 2021, s. 137).

En systematisk oversikt (Gao et al., 2016, s. 869) viser til ketamin som et effektivt kombinasjonspreparat for akutt smertebehandling. Egenrespirasjon, samt farynks- og larynksreflekser kan opprettholdes, avhengig av administrert dose. Ketamin stimulerer sirkulasjonen via det sympatiske nervesystemet, og kårtonus kan dermed opprettholdes ved hypovolemi. Derfor er ketamin førstevalg ved innledning av generell anestesi hos svært hypovolemiske og utblødde pasienter (Lian & Næss, 2021, s. 137), og anvendes dermed hyppig i ved akutte traumer (Bisgaard & Bang Foss, 2016, s. 39). Ketamins verdi og sikkerhet i anestesi- og smertestillende behandling har blitt demonstrert hos tusenvis av pasienter i mer enn 50 år. I den mindre velstående delen av verden, er ketamin et avgjørende “eneste anestesimiddel” som gjør det mulig å utføre operasjoner som ville vært umulig uten (Mion, 2017, s. 573).

Imidlertid har ketamin en lite pasientvennlig bivirkningsprofil. Oppvåkningen etter ketaminanestesi er ofte forbundet med delir, desorientering og uro. Virkelighetstro, grusomme mareritt og hallusinasjoner kan forekomme i opptil 24 timer etter oppvåkningen (Aitkenhead et al., 2013, s. 50; Gao et al., 2016, s. 869). Bivirkningene er mer vanlige hos pasienter over 16 år, kvinner, ved kortere operasjoner og prosedyrer og hos pasienter som får store doser, spesielt dersom de administreres raskt (Gao et al., 2016, s. 869). Disse tilstandene kan og bør unngås gjennom å redusere verbal og taktil stimulering under

oppvåkningen, eller samtidig administrering av opiater, antipsykotika, benzodiazepiner eller neostigmin (Aitkenhead et al., 2013, s. 50).

Midazolam er et korttidsvirkende benzodiazepin, og virker som anxiolytika i lave doser og hypnotisk ved økte doser. Det gir også amnesi og er meget potent, og selv små doser kan gi respirasjonsdepresjon. Midazolam kan benyttes som premedikasjon, sedasjon eller i generell anestesi som en søvnkomponent. Det er denne doserelaterte effekten og de ulike administrasjonsmetodene som gir den et bredt anvendelsesområde (Lian & Næss, 2021, s. 136). Sedasjon med midazolam gir ikke smertelindring, men anxiolyse, amnesi og potensielt full søvn hvis ikke den samtidige smertestimuleringen er sterk (Kirkebøen et al., 2010, s. 390). Midazolam demper også ketamins hjertestimulerende effekt (Butterworth et al., 2022, s. 174).

## 2.2 Pasientsikkerhet

Verdens helseorganisasjon definerer pasientsikkerhet som forebygging av feil og uheldige effekter for pasienter knyttet til helsevesenet. Mens helsevesenet har blitt mer effektivt, har det også blitt mer komplekst, med økt bruk av teknologi, medisiner og behandlinger. Helsetjenester behandler eldre og sykere pasienter som ofte har komorbiditeter som krever stadig vanskeligere beslutninger om prioriteringer i helsevesenet. Hver tiende pasient i Europa opplever skader eller uønskede hendelser på sykehus som kan forebygges. Dette fører til en belastning for pasient, pårørende og det involverte helsepersonellet. Pasientsikkerhet krever dermed et bredt engasjement både fra helsevesenet og samfunnet, for å forbedre svikt og forbedre kvaliteten på helsehjelpen som gis (u.å.). Ved et økt behov for kompliserte og intensiverte helsetjenester, vil antallet pasienter som blir skadet eller får uheldige bivirkninger under behandling bare øke, hvis vi ikke finner nye og bedre måter å forbedre pasientsikkerheten på (Hollnagel et al., 2015, s. 3).

Hollnagel, Wears og Braithwaite har laget et teoretisk rammeverk som problematiserer det at mange tror at pasientsikkerhet er fraværet fra skader og uhell. De har dannet et perspektiv som kalles «Safety-I», der pasientsikkerhet er definert som at så få ting som mulig kan gå feil. En slik tilnærming antar at uhell skjer grunnet identifiserbare feil eller funksjonsfeil på komponenter. Dette kan være teknologi, prosedyrer, de menneskelige arbeiderne og organisasjonene de er en del av. Mennesker som handler alene eller i felleskap, blir derfor

sett på som ansvarlig eller en fare, fordi de er den mest variable komponenten. Hensikten med Safety-I er å identifisere årsaker og medvirkende faktorer for utfall, mens en risikovurdering vil fastslå sannsynligheten deres. Deretter vil man prøve å eliminere årsaker og/eller forbedre barrierer for å reagere på det man kategoriserer som en uakseptabel risiko. I tillegg med at Safety-I beskriver hvorfor ting går feil og grunnene deres, så beskriver det ikke hvorfor ting går riktig. Dette skyldes ikke fordi folk handler slik de skal i følge Safety-1, men fordi de tilpasser seg arbeidsforholdene (2015, s. 3-4).

På tross av viktigheten av at ting skal gå riktig, har dette tradisjonelt blitt gitt lite oppmerksomhet i pasientsikkerhet. Pasientsikkerhet bør dermed bevege seg fra å sikre at man gjør så få feil som mulig, til å sikre at man gjør så mange ting som mulig riktig. Dette perspektivet heter «Safety-II» og ser systemets evne til å lykkes under forskjellige forhold. Tilnærmingen forutsetter også tilpasningene som er nødvendige for å reagere på varierende forhold, og at dette er grunnen til at handlingene blir riktig. Menneskene blir dermed sett på som en ressurs som er nødvendig for systemfleksibilitet. I Safety-II endres formålet med undersøkelser til å bli en forståelse av hvordan ting vanligvis går riktig, da dette er grunnlaget for å forklare hvordan ting også går galt. Mens mange uønskede hendelser fortsatt kan behandles av en Safety-I tilnærming uten alvorlige konsekvenser, er det et økende antall tilfeller der dette perspektivet ikke er tilstrekkelig, og vil gjøre oss uvitende om sikkerhet. Dette kan få utilsiktede konsekvenser og bivirkninger fordi det forringer ressursene og prosedyrene som trengs for å få ting til å gå riktig. Veien videre ligger dermed i å kombinere Safety-I og Safety-II, der Safety-II vil kreve en ny praksis for å se på hva som går riktig og dermed være en investering i sikkerhet (Hollnagel et al., 2015, s. 4-5).

### 2.3 Anestesisykepleierens grunnlagsdokument og Norsk standard for anestesi

Grunnlagsdokumenter for anestesisykepleiere (ALNSF, 2022) og Norsk standard for anestesi (ALNSF & NAF, 2024) utgjør sentrale retningslinjer som veileder anestesisykepleieres praksis, i tillegg til de gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer. Anestesisykepleierens Landsgruppe av Norsk Sykepleierforbund (ALNSF) har utarbeidet Grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere, som gir en omfattende beskrivelse av anestesisykepleierens rolle og ansvarsområde. Dokumentet fremhever også åtte krav for forsvarlig anestesisykepleie.

Anestesisykepleieren har et profesjonsansvar for kontinuerlig kompetanseheving, inkludert oppdatering av faglig kunnskap, etablering og vedlikehold av systemer, deltakelse i kvalitetsforbedring, implementering av kunnskapsbasert praksis og bidrag til fagutvikling gjennom forskningsimplementering (ALNSF, 2022, s. 11). I punkt 4.1.3. Gjennomføring av anestesi i grunnlagsdokumentet for anestesisykepleiere (ALNSF, 2022, s. 15) står det: «anestesisykepleieren forbereder, administrerer og tilpasser anestesimedikasjon, anestesiprosedyre og andre intervensjoner i samråd med anestesilege, tilpasset pasientens komorbiditet og den kirurgiske prosedyren». Under samme punkt står det og: «anestesisykepleieren benytter et variert utvalg av teknikker, anestesimidler, tilleggsmedikasjon og utstyr ved gjennomføring av anestesi-, kvalme- og smertebehandling».

### 3.0 Hensikt, målsetninger og forskningsspørsmål

Hensikten er å oppsummere tidligere forskning om midazolam i forebygging av mareritt og hallusinasjoner i ketaminanestesi og å beskrive forskningsfunn relatert til pasientsikkerhet, samt undersøke hvordan ketamin kombinert med midazolam påvirker deltagernes sirkulasjon og respirasjon. Målet er å øke kunnskapen om hvordan anestesisykepleiere kan ivareta pasienten under ketaminanestesi. Basert på gjennomgang av sentral forskning på feltet, prosjektets relevans for anestesisykepleie og teoretiske perspektiver har vi da kommet fram til forskningsspørsmålet:

Hvilken kunnskap finnes om midazolam i forebygging av marerittene og hallusinasjonene forårsaket av ketaminanestesi?

## 4.0 Metode

### 4.1 Design

Forskningsdesign er den overordnede planen for å besvare et forskningsspørsmål, som inkluderer spesifikasjoner for å styrke studiens troverdighet (Polit & Beck, 2021, s. 801). Det overordnede designet i vår masteroppgave er en systematisk oversiktsstudie. Dette er en kunnskapsoppsummering over forskningsartikler om det samme emne. Ved dette designet analyserer man forskningsbevis fra primære studier om et spesifikt forskningsspørsmål med hjelp av metodiske prosedyrer som er gitt på forhånd (Polit & Beck, 2021, s. 655).

Systematiske oversiktsstudier er ikke bare et litteratursøk, men en metodisk, systematisk og vitenskapelig undersøkelse (Polit & Beck, 2021, s. 25). En systematisk oversikt krever dermed en utvikling og overholdelse av en protokoll med regler for innsamling av data fra primærstudier (Helsebiblioteket, 2021; Polit & Beck, 2021, s. 655). Denne metoden er dermed repliserbar, gjennomiktig og mulig å gjenta for andre forskere (Polit & Beck, 2021, s. 655).

### 4.2 Anvendt metode: Metaanalyse og beskrivende syntese

Da vi ønsket oss pasienterfaringer og den kliniske effekten midazolam, var det både aktuelt å inkludere kvalitative og kvantitative studier. Dette omtales som mixed studies review og beskrives av Polit og Beck som en måte å kombinere informasjon om menneskelige erfaringer om sykdom og helse, men også vurdere effekten av intervensjonen (2021, s. 684). Mixed studies review defineres som en systematisk oversikt av primærstudier som integrerer og syntetiserer funn fra kvalitative, kvantitative og blandet studiedesign på et tema (Polit & Beck, 2021, s. 793). I våre søk fant vi ikke kvalitative forskningsartikler, så vi endret dermed metode til en kvantitativ systematisk oversikt. I vår systematiske oversikt har vi primærfunn og sekundærfunn, som vi har analysert på ulike måter. Primærfunnene presenteres i en metaanalyse, som er en systematisk sammenfatning av den matematiske effekten av intervensjonen gjennom statistisk integrasjon, ved å samle effektstørrelsen fra samtlige inkluderte studier (Polit & Beck, 2021, s. 656). Deler av primærfunnene er ikke egnet til å beskrives i en metaanalyse grunnet at symptomene som angis er for heterogene eller at det statistisk ikke lar seg gjennomføre. Disse vil da presenteres om en beskrivende syntese. Sekundærdataene vil også bli beskrevet i en beskrivende syntese som er et alternativ til metaanalyse ved kvantitative oversikter (Polit & Beck, 2021, s. 656).



### 4.3 Utvalg

Vår populasjon er pasienter i ketaminanestesi. Intervensjonen er midazolam, og sammenligningsgruppen er dermed de som ikke har fått midazolam. Utfallet er opplevelsen av mareritt og hallusinasjoner for pasienten. Det leder oss til PICO med noen eksempler på MeSH, Emtree og CH-termer illustrert under, med påfølgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Figur 1: PICO

	<b>PICO:</b>	<b>MeSH/Emtree/CH-termer</b>
<b>P</b>	Ketaminanestesi	Ketamine and anestesia
<b>I</b>	Midazolam	Midazolam or versed or domicum
<b>C</b>	Ikke midazolam	
<b>O</b>	Mareritt og/eller hallusinasjoner	Nightmare or dreams or hallucinations

Figur 2: Inklusjon- og eksklusjonskriterier

<b>Inklusjonskriterier</b>	<b>Eksklusjonskriterier</b>
Kvalitative og kvantitative studier	Der etiske prinsipper ikke er ivaretatt
Pre og/eller inhospital setting	Psykisk sykdom
Ketaminanestesi	Rus
Midazolam	Multimodal anestesi
Mareritt og/eller hallusinasjoner	
Norsk, engelsk eller skandinaviskspråklig forskning	

### 4.4 Datainnsamling og analyse

Vi gjorde i mai 2023 innledende søk, som er påkrevd av Polit og Beck (2021, s. 659). Det ble søkt i Epistemonikos og Cochrane. Her fant vi systematiske oversikter på ketamin, og ketamin i kombinasjon med midazolam, men med andre utfallsmål enn i vår studie. Det var dermed grunnlag for å undersøke videre og skrive en systematisk oversikt på vårt forskningsspørsmål.

Vi har søkt i PROSPERO for å se om det er tilsvarende systematiske artikler på vei, for å undersøke om oversiktsstudien er overflødig. Vi fant ingen tilsvarende systematiske oversikter som er på vei, og vårt forskningsprosjekt var dermed aktuelt å gjennomføre. Vi benyttet oss av PICO som hjelpemiddel for å systematisere søket, og benyttet oss av

indeksring i de ulike databasene, som MeSH, Emtree og Cinahl Headings. Vi søkte i fritekst der det ikke var aktuelle ord i indeksene. På samtlige emneord i databasene, benyttet vi også oss av samtlige aktuelle synonymord som databasene anbefalte. Vi brukte også ord indeksert i en database, som et fritekstord i en annen database. Dette gjorde vi for å få bredest mulig søk. Våre søk ble gjennomført i Embase, Medline, Cochrane Central og Cinahl på anbefaling fra HVL sin bibliotekar. Litteraturen beskriver at søk i Medline, Embase og Cinahl er essensielt (Polit & Beck, 2021, s. 662). Databasene har ulike innfallsvinkler på helsefag, med enkelte rettet mot medisin og andre mer mot sykepleie. Vi søkte på OVID-plattformen i disse databasene, på anbefaling fra biblioteket grunnet bedre grensesnitt. Vedlagt ligger den utfyllende søkestrengen vår i samtlige databaser.

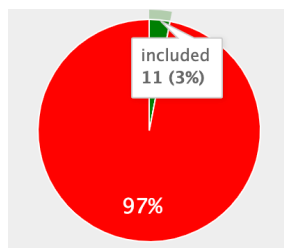
## 4.5 Elektroniske verktøy

For å effektivisere, systematisere og analysere arbeidet vårt har vi valgt å benytte oss av de elektroniske verktøyene Rayyan og Endnote desktop, Stata og GRADE. Rayyan er et nettbasert hjelpemiddel for å gjennomgå referanser til systematiske oversikter. Her kunne vi vurdere aktuelle forskningsartikler uavhengig av hverandre. Etter uavhengig vurdering av aktuelle referanser, kan man skru av blindingen og eventuelt løse konflikter og uenigheter om hvilke referanser man skal inkludere eller ekskludere (Strømme, 2020, s. 3). I Rayyan er det også en dublettkontroll, men den sier utviklerne at ikke er tilstrekkelig (Strømme, 2020, s. 7), vi har derfor også benyttet oss av dublettkontrollen til Endnote. I dublettkontrollene tolker programmene likheter i studier, og estimerer sannsynligheten for å være en dublett. Stata var analyseverktøyet som ble brukt til å sammenfatte metaanalysen. Dette beskrives som en komplett statistikkpakke, som inneholder alt fra grunnleggende statistikk til avanserte metoder og analyse. Programvaren har et omfattende utvalg av verktøy for grafisk representasjon og visualisering av statistiske data (NTNU, u.å.). Vi har benyttet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) for å undersøke om vi kan stole på funnene i vår systematiske oversikt. Dette er den mest brukte metoden for å vurdere kvaliteten på de samlede forskningsresultatene, og man kan inkludere både randomiserte studier og observasjonsstudier i GRADE (Vist et al., 2013, s. 151).

## 4.6 Utvalg av studier

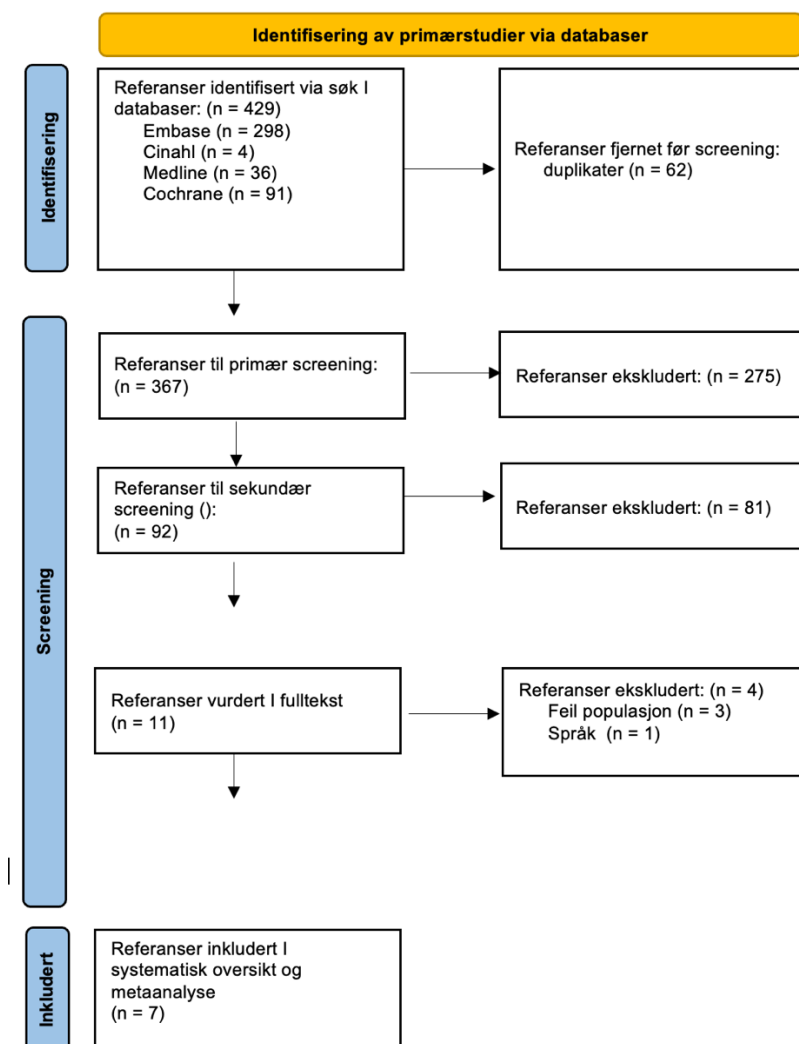
Vi overførte samtlige 429 forskningsartikler funnet i databasene til Endnote og Rayyan. I Rayyan inkluderte og ekskluderte vi artikler basert på duplikater, tittel, sammendrag, etiske overveielser, samt inklusjons og eksklusjonskriterier. Første duplikatkontroll ble gjennomført i Endnote desktop, deretter i Rayyan. Disse forslagene gikk vi gjennom manuelt og fant totalt 62 dubletter, 37 duplikater i Endnote og 25 duplikater i Rayyan. Deretter vurderte vi selvstendig og hver for oss de resterende 367 artiklene. Vi gikk bredt ut og inkluderte både artikler som sammenlignet ketaminanestesi med ketamin og midazolam, men også artikler som kun inkluderte ketamin eller ketamin og midazolam mot våre utfallsmål. Vi valgte da som nevnt i inklusjons- og eksklusjonskriteriene kun artikler der ketamin er hovedkomponenten for anestesen og ikke som en del av multimodal anestesi. I primærscreeningen inkluderte vi 92 artikler (25,1%) etter vi hadde kommet til enighet med konflikter. Vi forsto nå at vi muligens kunne finne nok artikler som sammenlignet ketamin og ketamin med midazolam, uten premedisinering, som er det gunstigste med tanke på vårt forskningsspørsmål. Vi gjorde da en sekundærscreening. Da satt vi igjen med 7 artikler som vi begge hadde inkludert, 10 konflikter og 350 artikler ekskludert. Etter å ha kommet til enighet om konfliktene satte vi igjen med 11 primærstudier som vi fulltekstleste og vurderte.

Figur 3: Antall inkluderte artikler etter primær og sekundærscreening



Artiklene som vi ekskluderte basert på tittel og sammendrag i primær og sekundærscreeningen ble begrunnet med egendefinerte merkelapper. Disse var til stor hjelp ved konfliktene, da vi diskuterte hvordan vi hadde tolket artiklene forskjellig og dermed kom til enighet opp mot inklusjons og eksklusjonskriteriene. Vi ble enige om samtlige konflikter, men hvis ikke hadde vi trukket inn en tredje person, som kunne bistått oss i diskusjonen (Strømme, 2020, s. 17). Til slutt satt vi igjen med 7 artikler som vi benyttet oss av i analysen. Artiklene vi har ekskludert etter fulltekstlesning er lagt ved i vedlegg 6 med begrunnelse. Påfølgende Figur 4 PRISMA-flytdiagram illustrerer søket og utvelgelse av artikler.

Figur 4: PRISMA: Flytdiagram



Hentet fra: Prisma (2009) <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>

## 4.7 Kritisk vurdering

I systematiske oversikter krever evaluering av resultatene fra primærstudiene for å fastslå graden av tillit til funnene (Helsebiblioteket, 2018; Polit & Beck, 2021, s. 663). Cochrane skiller mellom to steder der skjevhet bør vurderes. Det første er i resultatene fra samtlige studier som er inkludert i den systematiske gjennomgangen. Siden konklusjonene som trekkes avhenger av resultatene fra de inkluderte studiene, vil en systematisk oversikt gi en misvisende konklusjon hvis disse resultatene er skjeve. Det andre stedet der skjevhet bør vurderes er resultatet i den systematiske oversikten. Dette resultatet kan også bli påvirket av skjevheter grunnet manglende resultater fra studier som burde vært inkludert. Dette kan føre til at systematiske oversikter over- eller undervurderer effektene av intervensjonen (Boutron et al., 2019, s. 178).

Hensikten med den kritiske vurderingen er å vurdere gyldigheten av informasjonen i studien. Dermed må man vurdere den metodiske kvaliteten, samt konteksten studien er gjennomført i. Helsebiblioteket anbefaler bruk av sjekklister ved kritisk vurdering (Helsebiblioteket, 2018). Denne anbefalingen har vi fulgt, for å være konsistente og systematiske i vår vurdering av artiklene. Sjekklister er verktøy vi kan benytte oss av i analysen for å vurdere risiko for systematisk skjevhet, tillit til dokumentasjonen og styrken på anbefalingene (Folkehelseinstituttet, 2022). Det finnes forskjellige sjekklister for de ulike studiedesignene, og vi benyttet oss av Helsebibliotekets sjekklister for vurdering av studiene vi fant. Sjekklisene inneholder kriterier til å vurdere forskningsdesignet og metodologiske tilnærminger. Sjekklisene tilpasses dermed etter hvilke studiedesign man kritisk skal vurdere. Disse er skrevet på norsk og er dermed enkle for oss å forstå, tolke og benytte oss av. De er inspirert av CASP (Critical Appraisal Skills Programme) som er en tilsvarende sjekkliste på engelsk (Helsebiblioteket, 2018). Vi benytter «The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias» for å vurdere de inkluderte studienes risiko for skjevheter. Vurderingen av tillitten til funnene i den systematiske oversikten gjøres ved hjelp av GRADE. Styrker og svakheter i vår systematiske oversikt diskuteres i metodediskusjonen. En dataekstraksjonsfil vil organisere de inkluderte artiklene med hensyn på metodiske trekk (Polit & Beck, 2021, s. 101).

#### 4.8: Vurdering av kvantitativ forskning

Shadish, Cook og Campell definerer gyldighet i sammenheng med forskningsdesign som en omtrentlig sannhet om en slutning eller konklusjon (2002, s. 34). Gyldighet er en egenskap ved en slutning, ikke til et forskningsdesign, men designet har innvirkning på slutningene man finner. Trusler mot gyldighet kan føre til en slutning som er feil. Når forskere introduserer designfunksjoner for å minimere potensielle trusler blir gyldigheten styrket (Polit & Beck, 2021, s. 207). Shadish, Cook og Campell identifiserer fire former for validering og ulike trusler av validering i kvantitativ forskning (2002, s. 39).

Statistisk konklusjonsvaliditet (1) refererer til gyldigheten av å trekke konklusjoner om en empirisk sammenheng mellom den antatte årsaken og den observerte effekten (Polit & Beck, 2021, s. 207). Randomisering anses som den mest effektive metoden for å håndtere forstyrrende variabler i denne sammenhengen (Polit & Beck, 2021, s. 208). Intern validitet (2) tar sikte på å evaluere i hvilken grad det er den uavhengige variabelen, snarere enn tilfeldige faktorer, som er årsaken til den observerte effekten (Polit & Beck, 2021, s. 207 og

214). Konstruktvaliditet (3) handler om validiteten av involveringen fra de observerte individene, miljøene, og årsak-virkningsforholdene som er inkludert i studien for å representere konseptene som disse hendelsene kan illustrere (Shadish et al., 2002, s. 38). Ekstern validitet (4) handler om i hvilken grad det er mulig å generalisere sammenhenger observert i en studie til virkeligheten, der mennesker, miljø og tid vil være annerledes fra studien. Ekstern validitet handler da om generaliserbarheten til slutninger, som er kritisk i evidensbasert sykepleie (Polit & Beck, 2021, s. 207-208).

#### 4.9: Vurdere risiko for skjevhet ved kvantitativ forskning

Cochrane benytter seg av en tilnærming som legger vekt på risiko for skjevhet heller enn studiekvalitet, ved å bruke en "komponent" tilnærming (Polit & Beck, 2021, s. 664). Risiko for skjevhet i intervensjonsstudier refererer til sannsynligheten for unøyaktighet i anslaget av en årsakssammenheng, det vil si en trussel mot intern validitet. Hver komponent blir vurdert som lav risiko, høy risiko eller uklar risiko for skjevhet. Vi har i vår oppgave benyttet oss av «The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias» som består av fem komponenter til å vurdere risikoen for skjevheter i denne systematiske oversiktsartikkelen (Polit & Beck, 2021, s. 664).

Seleksjonsskjevhet (1) er en trussel mot studiens interne validitet som oppstår som følge av forhåndsdifferanser mellom gruppene som studeres påvirker utfallsvariabelen på måter som er eksterne til effekten av den uavhengige variabelen (Polit & Beck, 2021, s. 803). Gode randomiseringsprosedyrer ved tildeling intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, samt dobbelblinding reduserer risikoen for seleksjonsskjevhet (Polit & Beck, 2021, s. 664). Utøverskjevhet (2) er systematiske forskjeller i behandlingen av deltakere, bortsett fra intervensjonen som er fokus for undersøkelsen (Polit & Beck, 2021, s. 797). Denne risikoen vil reduseres ved dobbelblinding, da verken forskere eller deltakere vet om de er i intervensjons- eller kontrollgruppen. De som vurderte utfallet, skal også være blindet for hvilken intervensjon deltakerne mottok (Polit & Beck, 2021, s. 664). Frafallsskjevhet (3) er tapet av deltakere gjennom studieforløpet, som kan introdusere skjevhet ved å endre sammensetningen av det opprinnelige utvalget (Polit & Beck, 2021, s. 778). Risikoen for frafallsskjevhet vil reduseres med minst mulig frafall, og eventuelt frafall og eksklusjoner må dokumenteres (Polit & Beck, 2021, s. 664). Publiseringsskjevhet (4) oppstår som følge av at publiserte studier overrepresenterer statistisk signifikante funn, og gjenspeiler tendensen til å

ikke publisere ikke-signifikante resultater (Polit & Beck, 2021, s. 799). Dermed er det viktig å kritisk vurdere artikkelen å se om det er en selektiv rapportering av utfallene, da forskerne kan ha interesser og insentiver av å publisere kun disse, eller om alle utfall dokumenteres i forskningen (Polit & Beck, 2021, s. 664). Andre kilder til skjevheter (5) må også vurderes kontinuerlig med den kritiske vurderingen av forskningen (Polit & Beck, 2021, s. 664).

Det er uenighet av hva som bør gjøres med studier av lav kvalitetsvurdering (Polit & Beck, 2021, s. 665). JBI anbefaler å bruke deres sjekklister som grunnlag for å ekskludere studier av lav kvalitet (Porritt et al., 2014, s. 48). Forskere (Jüni et al., 2001, s. 45) som har argumentert for Cochrans tilnærming, påpeker at ekskludering av studier av lav kvalitet noen ganger kan være berettiget, men at det dermed kan ekskluderes studier som kan bidra med gyldig informasjon. De anbefalte å kun ekskludere studier med grove mangler og håndtere de resterende studiene i analysefasen. Da vi ser vi har begrenset utvalg med studier, vil vi også velge å inkludere eventuelt svakere studier og håndtere dette i analysen.

#### 4.10: Dataekstraksjon

Uavhengig av evalueringsmetode så bør det være minst to stykker som vurderer kvaliteten. Dersom det oppstår uenigheter mellom anmelderne, bør det gjennomføres en diskusjon inntil det er oppnådd enighet, eller om nødvendig bør en tredjeperson løse uenigheten. Ved enighet skal dataen nedfelles i dataekstraksjonsskjemaer (Polit & Beck, 2021, s. 664-665). Vårt vedlagte dataekstraksjonseskjema (vedlegg 1) inneholder informasjon om publiseringsår, studiens gjennomføringsland, hensikt, design, metode og utvalg. Informasjon om administrerte doser i både intervensjons- og kontrollgruppen, samt pasientenes ASA-klassifisering og alder er beskrevet her. Resultater og data som er benyttet i metaanalysen blir også presentert i dataekstraksjonsskjemaet i vedlegget.

#### 4.11 Dataanalyse

Primærdataene våre er fra seks studier, der fire er RCT-studier og to er kohortstudier. Den syvende studien vi inkluderte hadde kontinuerlige utfallsmål, som ikke var mulig å dikotomisere, og vi må dermed presentere dette funnet i den beskrivende syntesen. Vi tok kontakt med statistikker ved HVL for å finne ut om metaanalyse var en egnet metode basert på våre data, noe vedkommende mente var gjennomførbart. Ved enkelte studier har vi valgt ut mareritt, i andre har vi valgt ut hallusinasjoner eller beskrivelser som er tilsvarende. Men

felles for alle er at det er en intervensjonsgruppe, en kontrollgruppe og at de beskriver et negativt psykisk fenomen som ofte opptrer etter ketaminanestesi. Dette skyldes at det er ulike metoder å måle utfallsmål på i studiene.

Studiene har diktotome utfallsmål. Utfallene er rapportert mareritt eller hallusinasjoner versus ikke rapportert mareritt eller hallusinasjoner. Effekten av midazolam som intervensjonen er målt som relativ risiko. Dette er et estimat av risikoen i en gruppe sammenlignet med en annen, beregnet ved å dele den absolutte risikoen for den ene gruppen (intervensjonsgruppen) med den absolutte risikoen for en annen gruppe (kontrollgruppen). Dette er også kalt risikoforhold (Polit & Beck, 2021, s. 801)

Vi har valgt å benytte oss av «tilfeldige effekter-modell» (random effects model) i vår analyse av primærdataene. Dette er en modell som tar hensyn til heterogenitet mellom studiene og den tilfeldige variasjonen innad i hver studie. Enkelte argumenterer for at man skal bruke tilfeldige effekter modell når  $i^2 > 50\%$ , noe som er tilfelle i vår analyse, mens andre mener at den nesten alltid er å foretrekke (Polit & Beck, 2021, s. 669). I tillegg til  $i^2$  så måles også mellomstudievariansen i metaanalysen med  $\text{Chi}^2$ , der en p-verdi indikerer om heterogeniteten er signifikant.

Man bør alltid teste nullhypotesen om at heterogeniteten mellom studien gjenspeiler tilfeldige variasjoner. Forskere bruker ofte nå  $I^2$  testen som justerer for antall studier i analysen, og denne indeksen gir verdier fra 0 til 100%, der en verdi større enn 50% indikerer moderat til høy heterogenitet (Polit & Beck, 2021, s. 668). Ved vurdering av heterogenitet skiller man mellom klinisk heterogenitet og metodologisk heterogenitet. Klinisk heterogenitet kommer av forskjeller blant deltagere eller hvordan en uavhengig variabel varierer ved for eksempel dosering eller administrasjonsmetode. Metodologisk heterogenitet representerer variasjoner i hvordan studien er designet, slik som ulike måletidspunkter for utfallsmål eller om det er en kohort-studie eller RCT-studie (Polit & Beck, 2021)

De utvalgte dataene ble analysert i Stata. Resultatene viser vi ved bruk av skogsplott, hvor hver studie representeres som en «blokk» for punkt estimatet av intervensjonseffekten, der arealet av blokken indikerer vekten denne studien er tildelt i metaanalysen. På hver side av blokken strekker det seg en horisontal linje som viser konfidensintervallet som er på 95%. Beregningen av sammendragsresultatet er presentert nederst i skogsplottet som en diamant,



som er de samlede effektestimaterne til de inkluderte studiene (Deeks et al., 2019, s. 243). Vi vil presentere to sub-gruppe-analyser av voksne og barn. Dette gjøres for å finne ut om det er ulik virkning av intervensjonen hos voksne og barn. Vi vil også presentere to ulike sub-gruppe analyser basert på administrasjonsmetoder. I et skogsplott vil samtlige studier ha administrert ketamin og midazolam intravenøst. I det andre skogsplottet vil ketamin bli administrert intramuskulært, mens midazolam har blitt administrert enten intravenøst eller intramuskulært.

I Stata kan man beregne risiko for å unngå symptomer og få symptomer, og vi har valgt å få beregne risiko for å unngå symptomer. Med tallmaterialet vi har funnet så er de i noen studier noen som ikke får påvist symptomer, og ifølge HVL sin statistiker er null og uendelig problematisk med beregning av RR. Dermed velger vi å regne på risiko for å unngå symptomer da vi unngår null og uendelig. I tillegg så blir  $RR > 1$  i stedet for  $< 1$  som vi synes er mer intuitivt å tolke.

## 4.12 Beskrivende syntese

Vår ene artikkel med kontinuerlig utfallsmål, og flere av de andre studiene i metaanalysen, har utfallsmål som vi har valgt å inkludere i en beskrivende syntese. Dette skyldes at de er for metodiske heterogene til å inkludere i metaanalysen, og det anbefales da å sammenfatte disse i en beskrivende syntese (Folkehelseinstituttet, 2022). Heterogeniteten skyldes variasjon i utfallsmål. Formålet med en beskrivende syntese er å beskrive de samlede resultatene. Dette gjøres ved å vurdere hvor sikre og konsistente resultatene er på tvers av studier og metodologi. Prosessen forutsetter subjektive vurderinger, og man må derfor ha kartlagt klare kriterier for hvilke elementer man skal legge vekt på. Vi vurderer  $p < 0.05$  og et 95% konfidensintervall som statistisk signifikant, men vi vil også se på resultatenes trender og se hvilken retning de samlede funnene har på tross av at det ikke er signifikant. Dette gjelder også data som ikke er signifikantestet av ulike grunner, men som har en retning i funnene.

Vi ønsker å se på effekten av midazolam, og dette passer godt med at vi har funnet kvantitative data som kan tallfeste effekten av intervensjonen og eventuelt finne en kausalitet. Vi kommer til å besvare følgende spørsmål i syntesen av dataen som anbefalt av Polit og Beck: (1) Er det en positiv virkning av intervensjonen? (2) Hvor stor er effekten? (3) Hvor

konsekvent er effekten? (4) Er effekten tilsvarende for forskjellige subgrupper av deltakere? (5) Er effekten tilsvarende for studier som varierer i kvalitet? (Polit & Beck, 2021, s. 666).

#### 4.13: Kritisk vurdering av metaanalysen

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) er en metode JBI og Cochrane benytter seg av til å vurdere systematiske oversikter. Dette vil vi også gjøre for å finne ut hvor mye tillit vi kan ha til funnene vi kommer frem til i vår metaanalyse. GRADE involverer en to-delt prosess, der den første er å vurdere kvaliteten på evidensen, og den andre er å komme med anbefalinger om intervensjonen bør benyttes. For de som skriver systematiske oversikter er det kun den første man gjennomfører, da forskere ikke skal komme med kliniske anbefalinger. I den kritiske vurderingen av egen metaanalyse vil man samle poeng ut ifra studiekvalitet. Deretter trekkes det poeng ut ifra risiko for skjevhet, inkonsistente resultater, indirkektethet av evidensgrunnet, upresise resultater og publikasjons bias. Poengsummen for metaanalyser som vurderer ikke-randomiserte kontrollerte studier kan forbedres under tre omstendigheter: Ved stor effekt av intervensjonen, dose-respons gradient og utroverdige forstyrrende faktorer. Til slutt vil tilliten til evidensen bli vurdert som høy, moderat, lav eller veldig lav (Polit & Beck, 2021, s. 671-673).

#### 4.14: Ethiske Vurderinger

Etikk innenfor forskning er definert av Polit og Beck som et system av moralske verdier som er opptatt av i hvilken grad forskningsprosedyrer overholder faglige, juridiske og sosiale forpliktelser til studiedeltakere (2021, s. 785). I en systematisk oversikt vil man ikke gjennomføre forskning direkte med deltakerne, men indirekte gjennom tidligere forskning. Det blir dermed ikke nødvendig med godkjenning fra REK og trengs ikke å sendes til SIKT. Vi vil være bevisste på at etiske vurderinger er beskrevet og ivaretatt og ekskludere artikler som vi vurderer å ikke ha ivaretatt etiske prinsipper.

## 5.0 Resultater

I presentasjonen av resultatene vil vi først presentere artiklene vi fant, deres metode for å forske på angitt utfallsmål og til slutt presentere resultatene i deres studier.

### 5.1 Utvelgelse av artikler

Vi fant totalt 429 artikler i våre søk i Embase, Medline, Cinhal og Cochrane. Deretter ble henholdsvis 37 og 25 ekskludert som duplikater etter manuell gjennomgang av Endnote og Rayyan. Da satt vi igjen med 367 artikler som ble screenet i tittel og sammendrag. I primærscreeningen ekskluderte vi 275 artikler og satt igjen med 92 artikler. Deretter gjennomførte vi en sekundærscreening som forklart i metodekapittelet, der vi satt igjen med 7 artikler som begge hadde inkludert, 10 konflikter og 350 artikler ekskludert. Etter å ha kommet til enighet om konflikten satt vi igjen med 11 primærstudier, som vi vurderte i fulltekst og ekskluderte 4 artikler med begrunnelse.

### 5.2 Beskrivelse av inkluderte studier

Det ble inkludert syv primærstudier i denne systematiske oversikten (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007; Gunduz et al., 2011; Lohit et al., 2011; Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000; Trivedi et al., 2016). Tre av studiene forsker på voksne deltagere (Gunduz et al., 2011; Sener et al., 2011; Trivedi et al., 2016), tre andre studier forsker på barn (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007; Sherwin et al., 2000), mens en studie har sammenfattet resultater på voksne og barn (Lohit et al., 2011). En studie har både intravenøs og intramuskulær administrasjonsmetode av ketamin, men samtlige deltagere får intravenøs midazolam. Den intramuskulære og intravenøse ketamingruppen presenterer hver sine resultater (Sener et al., 2011). En studie har intramuskulær administrasjon av både ketamin og midazolam (Erk et al., 2007) De fem andre studiene har intravenøs administrasjon av ketamin og midazolam (Dalal et al., 2008, s. trivedi; Gunduz et al., 2011; Lohit et al., 2011; Sherwin et al., 2000). En studie var det ikke mulig å dikotomisere, da resultatene var presentert som kontinuerlig utfallsmål (Trivedi et al., 2016) Samtlige studier beskriver deltagere som ASA1 og 2 eller beskrivelser som vi tolker å være tilsvarende.

#### 5.2.1 Studiedesign

Samtlige artiklene er kvantitative forskningsartikler, derav fem av artiklene er randomiserte kontrollerte studier (Erk et al., 2007; Gunduz et al., 2011; Sener et al., 2011; Sherwin et al.,

2000; Trivedi et al., 2016), mens to av artiklene er kohortstudier (Dalal et al., 2008; Lohit et al., 2011)

### 5.2.3 Primærfunn inkludert i metaanalysen

Data vi har valgt ut fra hver studie til metaanalysen er som følger: rapportert hallusinasjoner etter 2 timer (Lohit et al., 2011, s. 322), mareritt, hallusinasjoner, agitasjon eller unormal oppførsel som forvirring, voldelig eller aggressiv oppførsel observert av sykepleier på postoperativ (Dalal et al., 2008, s. 263), rapportert mareritt vurdert av sykepleier (Sherwin et al., 2000, s. 234), gråting i intervaller, engstelig, agitert, delirisk, skriking og ikke samarbeidsvillig observert i løpet av de første fire timene (Erk et al., 2007, s. 939), stønning, skriking, banning, ubehagelig drømmer eller ubehagelige hallusinasjoner (Sener et al., 2011, s. 112), rapportert hallusinasjoner (Gunduz et al., 2011, s. 222). Dette blir presentert som et samlet skogsplokk og sub-grupper for voksne, barn, intravenøs administrasjonsmetode av midazolam og ketamin og intramuskulær administrasjon av ketamin.

### 5.2.4 Primærfunn i den beskrivende syntesen

En studie målte postoperativt delir hos voksne 30 minutter etter ketamininjeksjon. I denne studien inngår hallusinasjoner og mareritt som en del av deliriumskartleggingen (Trivedi et al., 2016, s. 2). Deliriumskartleggingen ble gjort med «Memorial Delirium Assessment Scale» (MDAS), hvor minimumscore er 0 (ikke delirium). Maksimumscore er 15 som betyr alvorlig grad av delirium. I en kohortstudie som ble inkludert i den beskrivende syntesen, ble hallusinasjoner hos barn målt en, to, tre og fire timer etter ketamininjeksjon (Lohit et al., 2011, s. 322). En annen studie undersøkte sammenhengen mellom oppvåkningsuro og uro før prosedyre, samt ekstern stimulering under oppvåkning (Sherwin et al., 2000, s. 232). En siste studie sammenlignet oppvåkningsuro mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Studien sammenligner også bruk av intravenøs og intramuskulær administrering med oppvåkningsuro som utfallsmål (Sener et al., 2011, s. 113).

## Sirkulasjonspåvirkning

### Barn

En studie dokumenterte hypertensjon og tachykardi som en 30% økning fra utgangsbloodtrykk og puls (Erk et al., 2007, s. 939).

## Voksne

En studie målte hemodynamiske variabler før intervensjonen, før og etter anestesiinduksjon og fem, ti, 15, 30, 45 og 60 minutter etter prosedyren (Gunduz et al., 2011, s. 221). En annen studie målte intraoperativt hemodynamikk før intervensjonen var gitt, før anestesiinduksjon og en, tre, fem, ti og 15 minutter etter innledning, samt ved avlevering av pasienten på oppvåkingsavdelingen (Trivedi et al., 2016, s. 2-3).

## Respirasjonspåvirkning

### Voksne

En studie måler respiratoriske bivirkninger som oksygen-desaturasjon <90%, apne på 20 sekunder og larynxspasme (Sener et al., 2011, s. 112). I annen studie beskrives det hva SpO<sub>2</sub> var gjennom forløpet, men det er ikke beskrevet hvordan den er målt eller det var planlagt å måle i metodekapittelet (Trivedi et al., 2016, s. 2).

### Barn

Ved en studie vurderte en lege om det var tilstedeværelse eller fravær av luftveiskomplikasjoner. Det ble ikke spesifisert hva de definerte som en luftveiskomplikasjon (Sherwin et al., 2000, s. 234). En annen studie målte luftveishendelser som defineres som forekomsten av apne >20 sek, desaturering <90%, larynxspasme eller nødvendighet for avansert luftveishåndtering med larynxmaske eller endotrachealtube (Dalal et al., 2008, s. 263). En tredje studie dokumenterte episoder med apne, larynxspasme og desaturering <87% under anestesiinduksjon og etter ekstubasjon (Erk et al., 2007, s. 939).

## Pasientsikkerhet

### Barn

En studie måler tilfredshet hos lege, sykepleier og deltaker ved ketaminanestesi sammenlignet med ketaminanestesi med midazolam (Sener et al., 2011, s. 113). I en annen studie registrerte både lege og sykepleier tilstedeværelsen av mareritt og hallusinasjoner (Sherwin et al., 2000, s. 234).

## Voksne

En studie målte pasientens smerter ved bruk VAS 60 minutter etter anesthesiinduksjon (Trivedi et al., 2016, s. 3). En annen studie målte også pasients smerter ved bruk av VAS en, to, fire, seks og 12 timer etter anesthesiinduksjon (Gunduz et al., 2011, s. 222).

## Voksne og barn

I en studie ble den postoperative fasen ble vurdert som fullstendig, tilfredsstillende og dårlig basert på vurdering av alvorlighetsgraden av symptomer (Lohit et al., 2011, s. 323).

## 5.3 Ekskluderte studier

Etter fulltekstlesning ekskluderte vi fire artikler. Disse ligger i vedlegg 6 med kildehenvisning, tittel og begrunnelse for ekskludering.

## 5.4 Kritisk vurdering ved bruk av sjekklister

Den kritiske vurderingen er gjennomført ved bruk av Helsebibliotekets sjekklister for vurdering av randomiserte, kontrollerte studier og kohortstudier. «The Cochrane Collaboration´s Tool for Assessing Risk of Bias» er brukt for å vurdere studienes risiko for systematisk skjevhet. Sjekklistene er til dels overlappende, og svakhetene vi fant i Helsebibliotekets sjekklister blir også funnet i The Cochrane Collaboration´s Tool for Assessing Risk of Bias. Dermed blir studienes metodologiske svakheter kommentert under henholdsvis seleksjonsskjevhet, utøverskjevhet, frafallsskjevhet, publiseringskjevhet og andre former for skjevhet.

### 5.4.1 Kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene

Figur 5: Kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene

Inkluderte studier med årstall:	(Dalal et al., 2008)	(Erk et al., 2007)	(Gunduz et al., 2011)	(Lohit et al., 2011)	(Sener et al., 2011)	(Sherwin et al., 2000)	(Trivedi et al., 2016)
<b>Design</b>	Kohortstudie	RCT	RCT	Kohortstudie	RCT	RCT	RCT
<b>Sjekkliste</b>	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av en kohortstudie	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av RCT	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av RCT	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av en kohortstudie	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av RCT	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av RCT	Helsebibliotekets sjekkliste for vurdering av RCT
<b>Resultat av sjekkliste</b>	9/9	8/11.	9/11.	9/9	11/11	11/11	8/11
<b>IMRaD struktur</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

## Sjekkliste for vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Figur 6: Sjekkliste for vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Inkluderte <u>RCT</u> -studier med årstall:	(Erk et al., 2007)	(Gunduz et al., 2011)	(Sener et al., 2011)	(Sherwin et al., 2000)	(Trivedi et al., 2016)
Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Er det tilfredsstillende randomisering?	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja
Ble alle inkluderte deltagere gjort rede for ved slutten av studien?	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
Er det tilfredsstillende blinding?	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Uklart
Var gruppene like ved starten av studien?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja
Er presisjon rundt effektestimatet rapportert?	Nei	Nei	Ja	Ja	Nei
Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Kan resultatene overføres til din praksis?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Er tiltaket i studien bedre enn dagens praksis?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

## Sjekkliste for vurdering av kohortstudie

Figur 7: Sjekkliste for vurdering av kohortstudie

<b>Inkluderte kohort-studier med årstall:</b>	<b>(Dalal et al., 2008)</b>	<b>(Lohit et al., 2011)</b>
Er formålet med studien klart formulert?	Ja	Ja
Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?	Ja	Ja
Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Ja
Ble utfallet presist målt?	Ja	Ja
Er alle <u>confoundere</u> tatt hensyn til?	Ja	Ja
Ble mange nok av personene fulgt opp lenge nok?	Ja	Ja
Hva er resultatene i denne studien?	Se resultater	Se resultater
Hvor presise er resultatene?	P-verdi. Ikke oppgitt konfidensintervall.	P-verdi. Ikke oppgitt konfidensintervall
Tror vi på resultatene?	Ja	Ja
Kan <u>resultatene</u> overføres til praksis?	Ja	Ja
Sammenfaller resultatene med annen forskning?	Ja	Ja



## Risiko for systematisk skjevhet i kvantitative studier

Figur 8: Risiko for systematisk skjevhet i kvantitative studier

	Fare for seleksjonsskjevhet	Fare for utøverskjevhet	Fare for frafallskjevhet	Fare for <del>publiseringsskjevhet</del> publiseringskjevhet	Fare for andre skjevheter
(Erk et al., 2007)	Uklar risiko.	Uklar risiko.	Lav risiko	Uklar risiko.	Uklar risiko.
(Dalal et al., 2008)	Høy risiko	Uklar risiko	Uklar risiko	Lav risiko	Lav risiko
(Gunduz et al., 2011)	Lav risiko.	Uklar risiko.	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko
(Lohit et al., 2011)	Høy risiko	Uklar risiko	Lav risiko	Lav risiko	Uklar risiko
(Sener et al., 2011)	Lav risiko	Lav risiko	Uklar risiko	Lav risiko	Lav risiko
(Sherwin et al., 2000)	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko
(Trivedi et al., 2016)	Lav risiko	Uklar risiko.	Høy risiko	Lav risiko	Lav risiko

### Seleksjonsskjevhet

Fire studier vurderes til lav risiko for seleksjonsskjevhet da det er beskrevet og gjennomført randomisering, og at intervensjons- og kontrollgrupper fremstår statistisk like (Gunduz et al., 2011; Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000; Trivedi et al., 2016). En studie rangeres til uklar risiko for seleksjonsskjevhet, da det er gjennomført randomisering, men det er ikke beskrevet hvordan. Intervensjonsgruppen og kontrollgruppen fremstår statistisk like (Erk et al., 2007). To studier rangeres som høy risiko for seleksjonsskjevhet, der det ikke er godt nok randomisert, og et stort flertall av deltagerne er menn (Dalal et al., 2008; Lohit et al., 2011). I den ene studien er det heller ikke lik fordeling av deltagerne mellom gruppene, og dermed høy risiko for seleksjonsskjevhet (Dalal et al., 2008).

### Utøverskjevhet

To studier er vurdert som lav risiko for utøverskjevhet, da det er gjennomført blinding av deltakere, forskere og involvert personell (Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000) Det er ikke beskrevet forskjellsbehandling av de ulike gruppene i studiene.

Fem studier rangeres som uklar risiko for utøverskjevhet. I den ene studien er forskerne beskrevet som blindet, men ikke deltakere og helsepersonellet som ga tiltaket (Erk et al., 2007). I den andre er deltakere og forskere blindet, men det er ikke beskrevet at helsepersonellet som administrerer medisinene er blindet (Trivedi et al., 2016). I den tredje er ingen av de involverte beskrevet som blindet (Gunduz et al., 2011). I den fjerde studien er forskerne blindet, men ikke beskrevet god nok blinding av helsepersonell eller deltagere (Lohit et al., 2011). I den femte studien er det kun beskrevet blinding av sykepleieren som målte atferdsreaksjonene postoperativt, men ikke beskrevet blinding av deltagere som var barn, deres foreldre eller resterende involvert helsepersonell og forskere (Dalal et al., 2008).

### Frafallsskjevhet

Fire studier rangeres som lav risiko for frafallsskjevhet. I en av studiene er det velbegrunnede eksklusjonskriterier som førte til at 23,5% blir ekskludert før studien begynner. Etter studiestart er det ingen frafall (Sherwin et al., 2000). Det er ikke beskrevet frafall i de tre andre og det er henholdsvis beskrevet 98-100% (Erk et al., 2007) og 100% (Gunduz et al., 2011; Lohit et al., 2011) svarprosent ved samtlige måletidspunkter. To studier er vurdert som uklar risiko for frafallsskjevhet. I den ene studien var det først et frafall fra 200-182 (11% frafall) deltakere grunnet manglende datainnsamling. Deretter var det et nytt frafall fra 182 til 151 (17%) deltakere ved analysen grunnet manglende data som var nødvendig. Dermed blir det et totalt frafall på 24,5% (Sener et al., 2011). Den andre studien hadde opprinnelig 97 deltagere, men ble redusert til 87 (10%) grunnet mangel på personell. Deretter var det nytt frafall på 5(6%) deltakere grunnet manglende data, før det var et siste frafall på 5(6%) deltakere på oppfølgingen etter 1 måned grunnet at man ikke fikk kontakt med deltagerne. Dermed var det et totalt frafall på 21% (Dalal et al., 2008). Vi vurderer på tross av at frafallet er godt beskrevet i begge, studiene til uklar risiko for frafallsskjevhet da det er en såpass stor andel datamateriale som mangler. En studie rangeres til høy risiko for frafallsskjevhet. Det er beskrevet grunner til eksklusjon etter at studien er på begynt, men ikke hvor mange som blir ekskludert. Resultatene presenteres som gjennomsnitt og ikke antall, så det er umulig for leseren å tolke hvor mange som har gjennomført studien (Trivedi et al., 2016).

## Publiseringsskjevhet

Seks studier rangeres som lav risiko for publisering skjevhet da alle resultater er presentert og tallfestet i en tabell. Det er benyttet statistiske analyseverktøy ved samtlige studier og det er markert hvilke resultater som er statistisk signifikante (Dalal et al., 2008; Gunduz et al., 2011; Lohit et al., 2011; Trivedi et al., 2016) . I to av studiene er det også benyttet koefisient intervaller der dette er relevant (Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000). En studie rangeres til uklar risiko for publiseringsskjevhet da antallet av de som har fått påvist utfallet angis i prosent, som ikke går opp i et helt tall når man omgjør det til antall deltagere. Her er det heller ikke beskrevet frafall som kunne forklart det. Vi har dermed her måtte angi det nærmeste hele tallet i metaanalysen (Erk et al., 2007).

## Andre former for skjevhet

I en studie er det benyttet 65% lystgass og 35% oksygen ved vedlikehold av anestesien, og vi vurderer dette som uklar risiko for skjevhet, da lystgass mulig kan påvirke funnene (Erk et al., 2007). I en studie er det heller ikke angitt at studien fått godkjenning av etisk komite, men deltagerne har gitt sitt samtykke. Dermed uklar risiko for andre former for skjevhet (Lohit et al., 2011) Ingen andre former for skjevhet er funnet i de resterende studiene (Dalal et al., 2008; Gunduz et al., 2011; Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000; Trivedi et al., 2016)

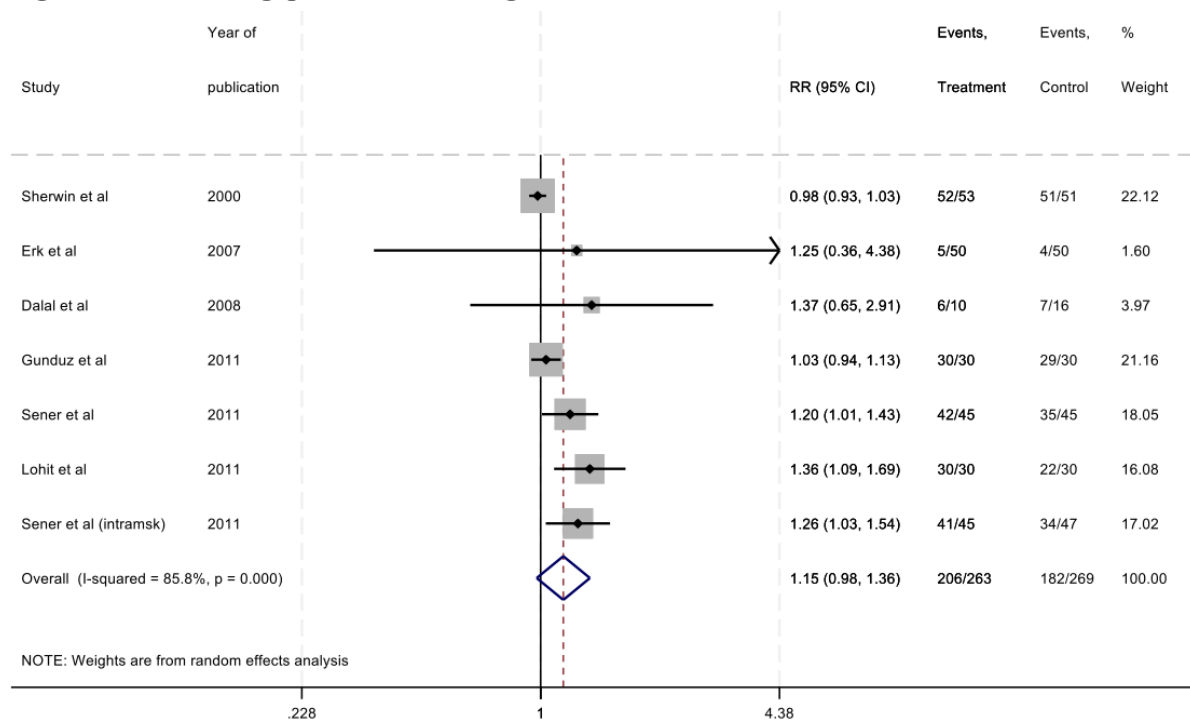
## 5.5 Resultater fra det systematiske søket

Vi har lagd en metaanalyse for studiene som sammenligner intervensjonsgruppen med ketamin og midazolam (KM) mot kontrollgruppen med ketamin (K) for utfallet fravær av hallusinasjoner og/eller mareritt. Det presenteres først en samlet, så en for barn, en for voksne, en for intravenøs administrasjon av ketamin og midazolam og en for intramuskulær administrasjon av ketamin, med både intravenøse og intramuskulær administrasjon av midazolam. Her vil vi beskrive relativ risiko med 95% konfidensintervall,  $i^2$  og signifikans for heterogenitet. Hver studie kan studeres i detalj i skogsplottet. I den beskrivende syntesen vil vi presentere de resterende psykiske bivirkningene som ikke var egnet for metaanalysen. I tillegg til resultatene av respirasjon, sirkulasjon og pasientsikkerhet.

## 5.6 Metaanalysen

### 5.6.1 Metaanalyse for voksne og barn

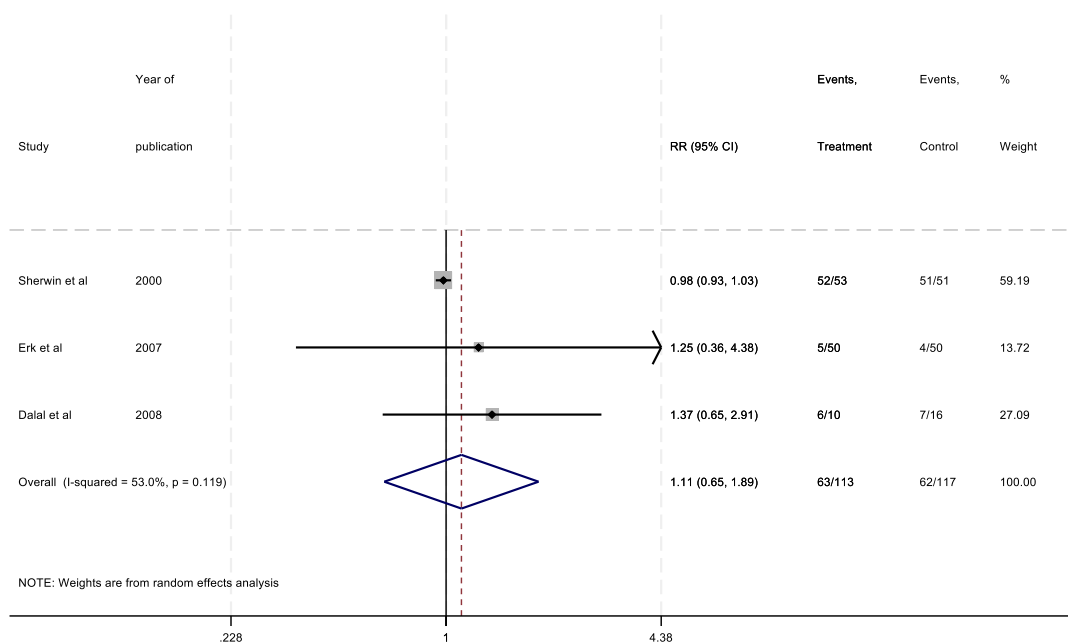
Figur 9: Samlet skogsplott, med samtlige studier



I skogsplottet ser vi en indikasjon for at det er en fordel å være i intervensjonsgruppen, med en relativ risiko på 1.15, og en spredning på 0.98 til 1.36. Den samlede heterogeniteten er betydelig med  $i^2=85.8\%$  og at  $p=0.0000$  betyr at det er signifikant heterogenitet mellom studiene.

## 5.6.2 Metaanalyse for barn

Figur 10: Sub-gruppe-skogsplott for barn

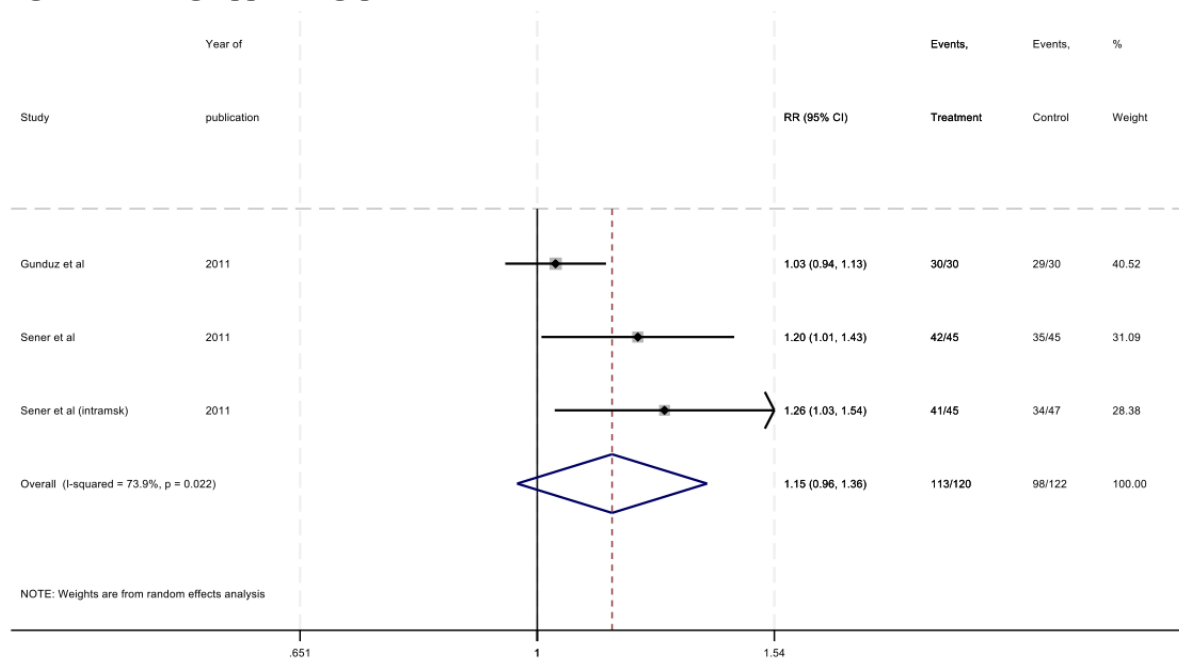


Barnestudiene indikerer at det kan være fordelaktig å være i intervensjonsgruppa, med en relativ risiko på 1.11 og en spredning fra 0.65 til 1.69 i et 95% konfidensintervall.

Heterogeniteten er  $I^2=53,0\%$  som er betydelig, men den er ikke signifikant med  $p=0.119$ .

## 5.6.3 Voksne

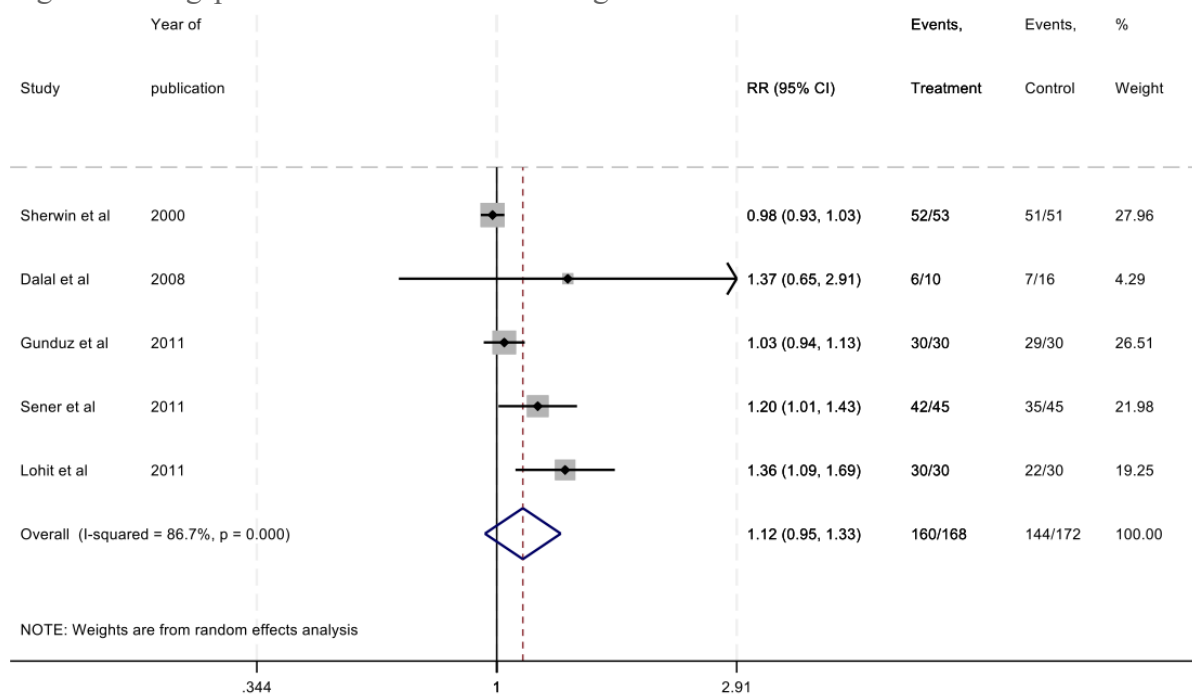
Figur 11: Sub-gruppe-skogsplott for voksne



Voksenstudiene indikerer at intervensjonen kan ha effekt. Den relative risikoen er på 1.15, med en spredning fra 0.96 til 1.36 i et 95% konfidensintervall.  $I^2=73,9\%$  indikerer høy heterogenitet, med en signifikant p-verdi på 0.022.

## 5.6.4 Intravenøs administrasjon av ketamin og midazolam

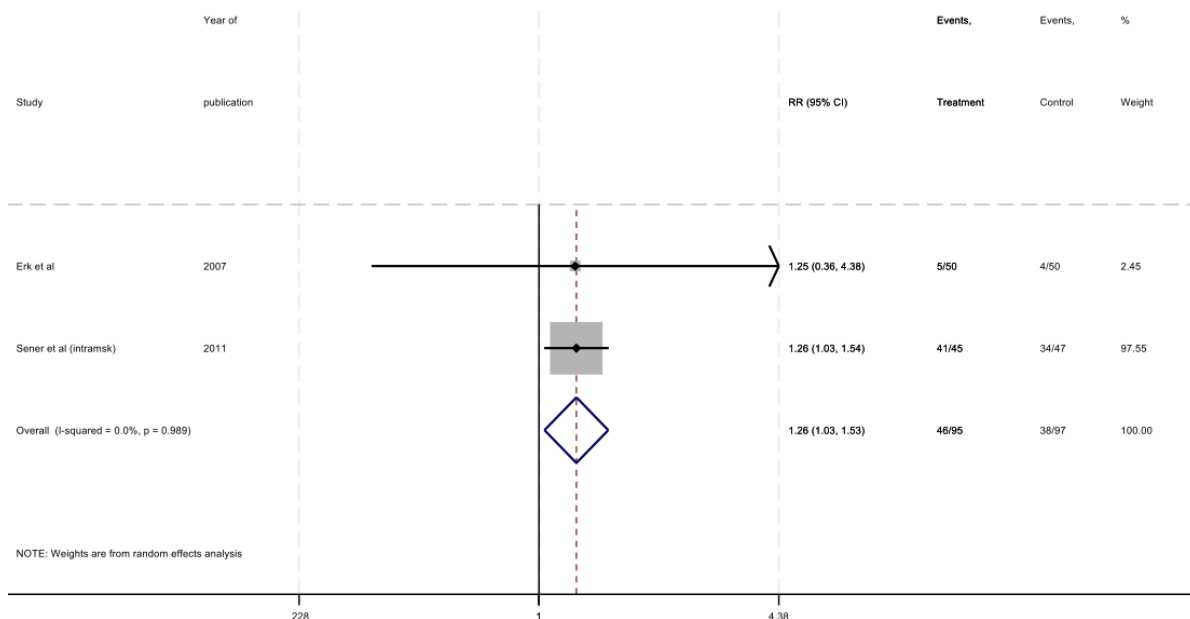
Figur 12: Skogsplott intravenøs administrering



Studiene gjort med intravenøs administrasjon av ketamin og midazolam gir indikasjoner på at intervensjonen har effekt. Den relative risikoen er på 1.12, med en spredning fra 0.95 til 1.33 i et 95% konfidensintervall.  $I^2=86,7\%$  indikerer høy heterogenitet, med en signifikant p-verdi på 0.000.

## 5.6.5 Intramuskulær administrasjon av ketamin

Figur 13: Skogsplott intramuskulær administrering



Studiene gjort med intramuskulær administrasjon av ketamin angir statistisk signifikant effekt. Den relative risikoen er på 1.26, med en spredning fra 1,03 til 1.33 i et 95% konfidensintervall.  $I^2=0.0\%$  indikerer ingen heterogenitet, med en ikke signifikant p-verdi på 0.989.

## 5.7 Uro og atferdsreaksjoner

### 5.7.1 Barn

I studien til Sherwin et al. (2000, s. 232) hadde oppvåkningsuro en moderat korrelasjon med uro før prosedyren ( $p = 0,486$ ), men ikke med ekstern stimulering under oppvåkning ( $p = 0,147$ ).

### 5.7.2 Voksne

En studie viser at oppvåkningsuro er mindre vanlig i gruppe KM ved bruk intravenøs og intramuskulær administrering sammenlignet med gruppe K. Forekomsten er på henholdsvis 8% mot 25%, med en forskjell på 17% med konfidensintervall fra 6% til 18%. IV sammenlignet med IM viser ingen statistisk forskjell. Oppvåkningsuro er henholdsvis 13% sammenlignet med 17%, med en forskjell på 4% med 95% konfidensintervall fra -8% til 16%. Resultatene viser at number to treat er 6 (Sener et al., 2011, s. 113).



### 5.7.3 Voksne og barn

I gruppe K ble det påvist henholdsvis null, åtte, fire og ett tilfelle av hallusinasjoner en, to, tre og fire timer etter ketaminanestesi, mens ingen hallusinasjoner ble registrert på de samme tidspunktene i gruppe KM (Lohit et al., 2011, s. 322).

## 5.8 Andre målemetoder

### 5.8.1 Voksne

Midazolam reduserte delirium i gruppe KM sammenlignet med gruppe K, mens dexmedetomidin (gruppe KD) reduserte delirium til en mye større grad i (p-verdi <0,001). For gruppe K var MDAS-scoren 8,93 +/- 1,45. For gruppe KM var den 6,7 +/- 1,1 og for gruppe KD var den 3,8 +/- 0,54 (Trivedi et al., 2016, s. 2).

## 5.9 Respiratoriske funn

### 5.9.1 Barn

Det beskrives ingen effekt av intervensjonen på deltageres respirasjon i tre studier. I en studie ble det ikke observert respiratoriske hendelser i verken gruppe KM eller gruppe M (Dalal et al., 2008, s. 263). En annen studie viser at tre forbigående luftveiskomplikasjoner oppsto hos to barn i gruppe KM og hos en i gruppe K, med henholdsvis den laveste oksygenmetningen 88%, 94% og 87%. Dette ble enkelt løst med tilførsel av oksygen og omposisjonering av pasient. Her viser dataene at det var en 2% forskjell mellom gruppene med 95% konfidensintervall mellom fra -2% til 6% med p-verdi=1 (Sherwin et al., 2000, s. 234). En siste studie observerte ingen episoder med apne, larynxspasme eller desaturasjon <87% i verken gruppe K eller KM (Erk et al., 2007, s. 939).

### 5.9.2 Voksne

Det er ikke beskrevet effekt av intervensjonen hos voksne og effekt på respiratoriske hendelser i to studier. En studie viser ingen respiratoriske hendelser med metningsfall <90%, apne på minimum 20 sekunder eller larynxspasme i verken gruppe K eller gruppe KM med både IV og IM administrasjon (Sener et al., 2011, s. 112). En studie viser at det ikke ble målt oksygenmetning <95% i verken gruppe K, M eller D, men her lå samtlige deltagere på 6 liter oksygen på maske og det var ikke beskrevet i metoddelen at det skulle måles saturasjon (Trivedi et al., 2016, s. 3).

## 5.10 Sirkulatoriske funn

### 5.10.1 Blodtrykk hos voksne

En studie viser at intervensjonen fører til mer stabilt gjennomsnittlig blodtrykk, mens en annen studie påviser ingen statistiske forskjeller i det gjennomsnittlige systoliske blodtrykket mellom gruppe K og KM. Førstnevnte viser at gruppe KM og gruppe KD (ketamin+dexmedetomidine) assosieres med mer hemodynamisk stabile pasienter, sammenlignet med gruppe K. Gruppe KD viste seg å være mest hemodynamisk stabil. Etter induksjon med ketamin økte gjennomsnittsbloodtrykket i samtlige grupper, men økningen var mindre uttalt i gruppe KD. Forskjellene imellom gruppene ved måling av blodtrykket var signifikante fra premedikasjon ut forløpet og på postoperativ, hvorav Gruppe KD hadde lavest blodtrykk etterfulgt av gruppe KM og gruppe K (vedlegg 7 og 8) (Trivedi et al., 2016, s. 3). På tross av dette viser en annen studie ingen statistiske forskjeller i det gjennomsnittlige systoliske blodtrykket mellom gruppe K og gruppe KM. Trenden tyder heller ikke på en relativ økning, da økningen fra utgangsbloodtrykket ser ut til være tilnærmet lik for alle måletidspunktene. Denne studien viser dermed at gruppe KD har statistisk lavere systolisk blodtrykk enn gruppe KM og gruppe K fra før ketaminadministrering, samt 5,10 og 15 minutter etter ketamininduksjon (vedlegg 9). Etter dette var det ingen statistisk forskjell i systolisk blodtrykk. Det ble heller ikke registrert statistisk forskjell i diastolisk blodtrykk mellom gruppene. Det ble rapportert om en episode med hypotensjon i gruppe KD som ikke er beskrevet som et statistisk avvik. Det er ikke observert hypertensjon, men det ikke beskrevet i metoddelen hva de definerer som hypo- og hypertensjon (Gunduz et al., 2011, s. 221).

### 5.10.2 Puls hos voksne

En studie viser at pulsen stiger mindre i gruppe KM enn i gruppe K, mens en studie viser ingen effekt av intervensjonen. En studie viser at gruppe KM hadde statistisk lavere puls, sammenlignet med gruppe K, mens gruppe KD hadde ytterligere lavere puls. Gruppe KM hadde en relativt lavere økning i pulsen sammenlignet med gruppe K, mens i gruppe D falt pulsen fra utgangstrykket og ut hele forløpet. Gjennomsnittlig pulsfrekvens presenteres som tabell og graf i vedlegg 10 og 11 (Trivedi et al., 2016, s. 2). Den andre studien beskriver at det ikke var noe statistisk forskjeller mellom gruppe K, KM og KD (Gunduz et al., 2011, s. 221).

### 5.10.2 Puls hos barn

Det ble ikke beskrevet signifikant forskjell mellom gruppe K og KM i puls hos barn. Det ble observert en lett og forbigående tachykardi, men det er ikke beskrevet om dette gjaldt-intervensjons eller kontrollgruppen (Erk et al., 2007, s. 939).

## 5.11 Pasientsikkerhet

Det kommer frem at det er en positiv effekt av intervensjonen med tanke på pasientenes tilfredshet og vurderingen av den postoperative perioden i studier av voksne. Pasientene i gruppe KM rapporterer om 21% høyere tilfredshet som er signifikant med 4% til 36% i 95% konfidensintervall, sammenlignet med gruppe K. Samme studie viser derimot at leger og sykepleiere vurderer egen tilfredstillelse som 10% bedre i intervensjonsgruppen. Dette er ikke statistisk signifikant, med -5% til 24% i et 95% konfidensintervall, men det kan gi indikasjoner for at leger og sykepleiere også blir mer tilfredsstillende av intervensjonen (Sener et al., 2011, s. 113). Graden av bedring hos pasientene ble vurdert som fullstendig av 100% i gruppe KM, og 23,3% i gruppe K mens den ble vurdert som tilfredsstillende av 53,3 og dårlig i 23,3% i gruppe K basert på alvorligheten av symptomene pasientene anga i studien (Lohit et al., 2011, s. 323). To studier viser at det ikke forekommer noen forskjell på pasientens smerter postoperativt etter intervensjonen. Postoperative smerter vurderes som sammenlignbar i gruppe K og gruppe KM målt 60 minutter etter ketamininjeksjon, med VAS på henholdsvis  $4.6 \pm 0.41$  og  $4.36 \pm 0.38$ . Gruppe D hadde derimot signifikant lavere VAS på  $2.13 \pm 0.31$  (Trivedi et al., 2016, s. 3). En annen studie illustrert i vedlegg 12 viser ingen statistisk forskjell i smerter i gruppe K, KM og KD en, to, fire, seks og 12 timer etter prosedyren. Trenden tyder heller ikke på noen forskjell (Gunduz et al., 2011, s. 222)

## 5.12 Kritisk vurdering av metaanalysen

I metaanalysen er seks studier inkludert, hvorav to er kohortstudier. Dette klassifiserer metaanalysen som en ikke-randomisert metaanalyse i henhold til GRADE-kriteriene. Vi observerer ingen betydelig økt risiko for skjevhet som ikke allerede er vurdert i GRADE, gitt at metaanalysen allerede er definert som ikke-randomisert. Imidlertid identifiserer vi en betydelig risiko for inkonsistente resultater, noe som reflekteres av den høye  $I^2$ -verdien på 85,8% i det samlede skogplottet. Vi finner ingen indikasjoner på indirekthet, upresisjon eller publikasjonsskjevhet. Samlet sett konkluderer GRADE med at tilliten til våre resultater er svært lav. Dette betyr at man har veldig liten tillit til effektestimater og vi med lite sikkerhet

kan si at dette er den sanne effekten (Polit & Beck, 2021, s. 673). Antallet deltakere i intervensjonsgruppen er 263, mens det er 269 deltakere i kontrollgruppen. Blant disse unngår 206 deltakere utfallsmålene i intervensjonsgruppen sammenlignet med 182 i kontrollgruppen. Dette gir en relativ risiko på 1.15 (95% CI: 0.98-1.36) for å ikke få symptomer i intervensjonsgruppen, sammenlignet med kontrollgruppen. Den absolutte risikoen viser at 10 av 100 flere deltakere ikke vil få symptomer i intervensjonsgruppen (fra 1 færre til 24 flere). Ut ifra den absolutte risikoen har vi regnet ut number to treat, som er ti, som betyr at du må behandle ti personer for å oppnå ett redusert utfall.

Figur 14: GRADE-vurdering av metaanalysen

Certainty assessment							Summary of findings				
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Certainty
							[intervention]	[comparison]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>New outcome</b>											
6	non-randomised studies	not serious	serious	not serious	not serious	none	206/263 (78.3%)	182/269 (67.7%)	<b>RR 1.15</b> (0.98 to 1.36)	<b>10 more per 100</b> (from 1 fewer to 24 more)	⊕○○○ Very low

## 6.0 Diskusjon

I diskusjonskapittelet vil mareritt og hallusinasjoner bli beskrevet som bivirkninger og utfallsmål.

### 6.1 Diskusjon av resultater

#### 6.1.1 Diskusjon av metaanalysen

Resultatene fra den samlede metaanalysen viser en relativ risiko på 1.15 for ikke å oppleve bivirkninger i intervensjonsgruppen, med et 95% konfidensintervall fra 0.98 til 1.36. Dette indikerer en liten, men ikke statistisk signifikant effekt av intervensjonen. Bare en studie (Sherwin et al., 2000) indikerer en negativ relativ risiko på 0.98 ganger mindre sjanse for å ikke oppleve symptomer i intervensjonsgruppen. I tillegg krysser tre andre studier også nullinjen (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007; Gunduz et al., 2011). Dette fører samlet sett til at effekten ikke er statistisk signifikant, men at det er indikasjoner for at intervensjonen har virkning. Det er seks studier som er analysert som får hver sin vekt basert på blant annet antall deltagere og evne til å fange opp utfallsmålet. Man ser spesielt at to studier har lav vektning (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007), på grunn av at det svært mange i disse studiene har fått påvist utfallsmålet. Dette representerer en upresis måte å måle utfallet på, som gjør at det er relativt store konfidensintervall sammenlignet med de fire andre studiene som har strengere krav til utfallsmålet (Gunduz et al., 2011; Lohit et al., 2011; Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000). Dette fører til en heterogenitet mellom studiene i hvilken grad man får påvist utfallsmål eller ikke.

Det er statistisk beregnet en betydelig heterogenitet mellom studiene, som presenteres av en  $i^2=85,8\%$  og en signifikant heterogenitets  $\chi^2$  på  $p=0.000$ . Dette viser at forskjellene i resultatene ikke kan beskrives som tilfeldigheter, men at det er heterogenitet mellom gruppene som fører til ulike resultater. En forklaring kan være at det ulike metoder for å måle de psykiske bivirkningene som blir målt i studiene, som beskrives som metodologisk heterogenitet (Polit & Beck, 2021, s. 669). Fire av seks studier har strenge krav til utfallsmål, der utfallsmålet måler en unormal psykisk tilstand som antagelig kommer av narkosen man har vært gjennom (Gunduz et al., 2011; Lohit et al., 2011; Sener et al., 2011; Sherwin et al., 2000). På den andre siden har to av studiene utfallsmål som er mer forventende postoperativt ved alle former for narkose, som blant annet gråting i intervaller (Erk et al., 2007) og unormal

oppførsel som forvirring (Dalal et al., 2008). Disse måler også henholdsvis delirisk og aggressiv atferd, som er mer unormalt, men når gråtende pasienter og deliriske pasienter blir plassert under samme utfallsbetegnelse så favner nok antagelig studien for bredt for hva som er ideelt for vår systematiske oversikt. Samtlige målinger er beskrevet postoperativt opp til fire timer etter anestesi og det er sånn sett lite metodologisk heterogenitet når det kommer til måletidspunkt. Vedrørende klinisk heterogenitet så er dosene av ketamin og midazolam i samtlige studier i henhold til anbefalinger fra Felleskatalogen (2022, 2023), og det er dermed vanskelig å tolke «overdosering» av ketamin eller «underdosering» av midazolam som en grunn til at flere har fått påvist bivirkninger. På tross av dette så kan det være at ulike doser av ketamin og midazolam fremmer eller hemmer utviklingen av bivirkningene postoperativt, dette må eventuelt undersøkes nærmere i ny forskning. Videre har to studier benyttet intramuskulær administrasjon av ketamin (Erk et al., 2007; Sener et al., 2011), i motsetning til intravenøs i de resterende studiene i metaanalysen, som kan føre til heterogenitet mellom studiene. I vår metaanalyse så er det både barnestudier (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007; Sherwin et al., 2000), voksenstudier (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007; Sherwin et al., 2000) og en studie (Gunduz et al., 2011; Sener et al., 2011) som sammenfatter barn og voksne som er inkludert i vår metaanalyse som kan føre til klinisk heterogenitet. Dette skyldes at det kan være en variasjon på hvordan bivirkningsprofilen er hos barn og voksne i ketaminanestesi.

### 6.1.2 Diskusjon av subgrupper

Ved sammenligning av voksen- og barne-subgruppene så observerer man tilsvarende resultater. Den voksne sub-gruppen resulterer i relativ risiko på 1.15 for å unngå symptomer med et 95% konfidensintervall fra 0.96-1.36 i intervensjonsgruppen. Sub-gruppen av barn viser en relativ risiko på 1.11 for å unngå symptomer med et 95% konfidensintervall fra 0.65-1.89. På tross av tilnærmet lik relativ risiko så er allikevel resultatene i voksenstudien mere presise med et mindre konfidensintervall. Dette skyldes heterogenitet i måleutfall som diskutert tidligere, som går utover barne sub-gruppen der begge studiene som favner bredest utfallsmål havner (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007). Dette fører som tidligere nevnt til brede konfidensintervall, og dermed usikre resultater. Dette indikerer at resultatene i voksenplottet er mer nøyaktige, i tillegg til litt høyere relativ risiko for å unngå symptomer. På den andre siden er ingen av resultatene signifikante. Vi ser derimot at begge sub-gruppene indikerer et positivt utfall av intervensjonen, men at datagrunnlaget er lite og kan se annerledes ut med større mengde data. Et lite datagrunnlag fører også til høy heterogenitet.

Dette skyldes at metaanalyser få studier med få deltagere ikke representerer befolkningen under ett. Barne-sub-gruppen har moderat heterogenitet på  $I^2=53,0$  med en ikke-signifikant p-verdi=0.119 med og voksen sub-gruppen har høy heterogenitet med  $I^2=73,9\%$  og signifikant p-verdi=0.022. Dette kan skyldes lite data og variasjon i måleutfall som nevnt tidligere.

Resultatene i metaanalysen støtter oppunder Haukeland Universitetssykehus sin metodebok (Strandenes, 2023) om at man rutinemessig skal vurdere å ko-administrere benzodiazepiner til voksne i ketaminanestesi. En litteraturgjennomgang av 87 studier viser til en samlet forekomst av 10-20% på oppvåkingsagitasjon, som innbefatter mareritt og hallusinasjoner. Den samme studien viser at benzodiazepiner reduserer denne forekomsten, og i noen studier helt ned til 0% (Strayer & Nelson, 2008, s. 1023). Retningslinjer viser til en forekomst av mareritt og hallusinasjoner hos 0-30% hos voksne, og at titrerte doser med benzodiazepiner effektivt reduserer forekomst (Green & Krauss, 2004, s. 467). Våre studier på voksne viser et spenn fra 3.33% (Gunduz et al., 2011, s. 222) til 27.66% (Sener et al., 2011, s. 112). Med midazolam faller prosentandelen til henholdsvis 0% og 8,89%, noe som minner om studiene presentert over. Vi tror at spennet i resultater skyldes at det er mange måter å måle psykiske bivirkninger på. Da psykiske bivirkninger ikke er like lett å tallfeste som puls og blodtrykk, og det er dermed vanskeligere å fange opp reduksjon eller økning av mareritt eller hallusinasjoner, når man ofte plasserer dette i samlebetegnelser med andre symptomer.

At man ikke skal vurdere å ko-administere benzodiazepiner til barn i ketaminanestesi er det viktig å stille spørsmål til da barn sine bivirkninger ofte kan bli misforstått grunnet manglede språk og evne til å kommunisere. Det rapporteres i retningslinjer om en forekomst på 1.6% av mareritt og hallusinasjoner rapportert som mer enn mild (Green & Krauss, 2004, s. 467). Her må man stille seg spørsmål om hvilke egenskaper små barn har til å kommunisere psykiske ubehag. Det blir gråting, skriking og kroppslig kommunikasjon som illustrerer ubehag, som muligens blir oppfattet som smerte da det er det mest nærliggende postoperativt. Tilsvarende er vi kritisk til innhentingen av informasjon i studiene vi har inkludert til å besvare vårt forskningsspørsmål i metaanalysen. I to (Dalal et al., 2008; Erk et al., 2007) av tre av barnestudiene er som tidligere nevnt for brede utfallsmål sammenlignet med de resterende studiene. Om vi ser isolert på disse to studiene så viser den ene at insidensen av rapportert mareritt, hallusinasjoner, agitasjon eller unormal oppførsel som forvirring, voldelig eller aggressiv oppførsel observert på postoperativ faller fra 56,25% til 40% (Dalal et al., 2008, s. 263), mens den andre viser et fall i gråting i intervaller, engstelig, agitert, delirisk, skriking og

ikke samarbeidsvillig deltager observert i løpet av de første fire timene fra 92 til 90% (Erk et al., 2007, s. 939). Disse funnene er som tidligere nevnt ikke signifikante. Allikevel indikerer de at det muligens kan ha en effekt om man kan studere dette i større omfang. Den tredje inkluderte studien er den eneste studien med negativ relativ risiko på 0.98 (Sherwin et al., 2000). I denne studien skal foreldre eller barn angi mareritt, noe vi tror i praksis vil medføre feilmålinger grunnet kommunikasjonsvansker fra barn og foreldre som må tolke noe som kan bety mange former for ubehag. Økningen i angitt mareritt i denne studien er fra 0% i kontrollgruppen til 1,89% i intervensjonsgruppen (Sherwin et al., 2000, s. 234). Vi mener ikke at det er feil å ikke administrere barn midazolam basert på dataene vi har hentet ut, men vi mener at barn må behandles som barn med deres form for kommunikasjon, og at det trengs mer forskning på barn og bivirkninger av ketamin.

Sub-gruppeanalysen av intravenøs administrasjon angir et ikke signifikant resultat på 1.12 fra 0.95 til 1.33 i et 95% konfidensintervall, mens i intramuskulær administrasjon av ketamin med intramuskulær og intravenøs administrasjon av midazolam viser et signifikant resultat på 1.26 fra 1.03 til 1.53 i et 95% konfidensintervall. Ved tolkning av den sistnevnte metaanalysen er vekten av den ene studien på 97.55% og 2,45% på den andre. Den ene studien vektet da nærmest hele metaanalysen og man må dermed være kritisk til dette. I denne metaanalysen er  $i^2=0.0\%$  som angir ingen heterogenitet, og dette tror vi kommer av at vekten er så stor av den ene studien at Stata ikke angir heterogenitet når det metaanalysen i praksis bortimot kun beskriver en studie og at man ikke kan beskrive heterogenitet ut ifra 97,55% som kommer fra den samme studien. På den andre siden indikerer begge metaanalysene at det kan være effekt av midazolam for å forebygge de gitte symptomene, og den statistiske signifikansen i metaanalysen av intramuskulær administrasjon av ketamin med intravenøs og intramuskulær administrasjon av midazolam må man være kritisk til på grunn faktorene som nevnt over.

En nærliggende metode for å sammenligne variasjon i utfallsmål blir dermed å sammenligne den intravenøse og intramuskulære studien til Sener et al. (2011). Her er den relative risikoen 1.20 (1.01-1.43 i et 95% konfidensintervall) i IV-gruppen og 1.26 (1.03-1.54 i et 95% konfidensinterfvall) i IM-gruppen. Her er begge gruppene statistisk signifikante og resultatene ser svært like ut, med litt større effekt i IM-gruppen. Den samme studien viser også at det var statistisk like resultater på stønning, skriking, banning eller ubehagelige drømmer og hallusinasjoner i intramuskulær og intravenøs gruppe, hvor insidensen var på



henholdsvis på 28% og 22% med fallende insidens i gruppene som fikk midazolam til henholdsvis 7% og 9% (Sener et al., 2011). Vi klarer dermed ikke å oppfatte forskjeller i effekten av midazolam ved ulike administrasjonsmetoder av ketamin.

### 6.1.3 Beskrivende syntese

#### Uro

Metaanalysen vår viser at det er en relativ risiko på 1.15 (0.98 til 1.36) for å ikke oppleve symptomene om man får intervensjonen. En studie viser at risikoen er størst etter to timer, da åtte stykker fikk påvist hallusinasjoner, sammenlignet med null, fire og en henholdsvis etter en, tre og fire timer i en studie som inkluderer både barn og voksne (Lohit et al., 2011, s. 322). Hvis man klarer å bevise med et større tallmateriale når risikoen er størst for de psykiske bivirkningene, så kan man kanskje klare å forebygge de bedre, da man vet når man kan sette inn aktuelle intervensjoner. En annen påviser en moderat korrelasjon med uro før prosedyren og uro etter prosedyren ( $p=0.486$ ), men ikke med ekstern stimulering under oppvåkning ( $p=0.147$ ) av barn (Sherwin et al., 2000). Sistnevnte står i kontrast til teorien om at hallusinasjoner og mareritt unngås ved å redusere verbal og taktil stimulering under oppvåkningen, eller samtidig administrering av opiat, antipsykotika, benzodiazepiner eller neostigmin (Aitkenhead et al., 2013, s. 50). Studien indikerer at det er viktigere å sørge for ro for barnet pre-operativt i forebyggingen av uro postoperativt, i stedet for ro umiddelbart ved vekking. En studie av voksne viser at oppvåkningensuro er mindre vanlig i gruppe KM ved bruk og intravaskulær og intramuskulær administrering, sammenlignet med gruppe K (Sener et al., 2011, s. 113). Forekomsten er på henholdsvis 8% mot 25%, med en forskjell på 17% med konfidensintervall fra 6% til 18%. Resultatene viser at number to treat er seks, som indikerer at det må behandles seks pasienter før en pasient har effekt av intervensjonen. I metaanalysen vår når man regner ut number to treat ut ifra absolutt risiko, så finner vi at number to treat er 10. Dette kan være tilfeldige variasjoner, men vår tolkning er at oppvåkningensuro i denne studien angir ett større spekter av uro og unormal atferd, sammenlignet med vår metaanalyse der midazolam også kan ha effekt. Dette er også grunnen til at oppvåkningensuro i denne studien ikke er inkludert i vår metaanalyse, grunnet at vi fant data i denne studien som var mer presise på ønsket utfallsmål. Den samme studien viser at det er ingen signifikant forskjell av oppvåkningensuro postoperativt ved intravenøs sammenlignet med intramuskulær administrering. Oppvåkningensuro er henholdsvis 13% sammenlignet med 17%, med en forskjell på 4% med 95% konfidensintervall fra -8% til 16%. Dette har vi ingen

teori på til å sammenligne med, med det er interessante funn at administrasjonsmetode har ingen signifikant effekt i denne studien.

### Andre målemetoder

En studie som måler delirium med et måleutfall som ikke var mulig å dikotomisere, viser positiv effekt av intervensjonen. Midazolam reduserte delirium i gruppe KM sammenlignet med gruppe K, mens dexmedetomidin reduserte delirium til en mye større grad i gruppe KD (p-verdi <0,001). For gruppe K var MDAS-scoren 8,93 ± 1,45. For gruppe KM var den 6,7 ± 1,1 og for gruppe D var den 3,8 ± 0,54 (Trivedi et al., 2016, s. 2). Denne studien støtter dermed metaanalysen sine funn om at intervensjonen har muligens har effekt. Det er på den andre siden interessant at dexmedetomidine har påfallende større effekt, noe vi ikke har funnet beskrivelser på i litteraturen.

#### 6.1.4 Sirkulasjon

Funnene våre tyder på at midazolam har en hemodynamisk stabiliserende effekt både ved måling av blodtrykk og puls hos voksne i ketaminanestesi. Vår erfaring fra klinikken er at man ofte er skeptisk til å bruke midazolam ved siden av ketamin i frykt for å forverre pasientens sirkulasjon. Teorien beskriver at midazolam reduserer ketamins kardiostimulerende effekt (Butterworth et al., 2022, s. 174), men for anestesisykepleiere og anestesileger er det viktig å vite i hvilken grad det reduseres. Er økningen dempet, nullet ut, eller ender man opp med et lavere blodtrykk og puls enn man opprinnelig hadde. I våre funn er det dermed ingenting som tyder på at pasientens blodtrykk faller ved bruk av midazolam ved siden av ketamin. En studie påviser statistisk at blodtrykket er mer stabilt (Trivedi et al., 2016, s. 3), mens en annen studie viser at det gjennomsnittlige systoliske blodtrykket er likt, uten at trenden tyder på en økning eller reduksjon (Gunduz et al., 2011, s. 222). Det er ordinert ulike ketamindoser i disse to studiene, med 1 og 2 mg/kg, men samme dose midazolam (0.05 mg/kg infusjon over 10 minutter). Interessant nok er det ved størst dose ketamin at blodtrykket ikke øker på samme måte med midazolam, som uten, men ved den laveste dosen så var blodtrykket likt uten og med midazolam. Dette kan være tilfeldig, men allikevel interessant at større dose ketamin, ikke nødvendigvis betyr større kardiovaskulær påvirkning. Hvis man er dermed tilfreds med pasientens blodtrykk før innledning av ketaminanestesi og ikke ønsker stigning eller reduksjon av blodtrykket så kan det tyde på at midazolam kan være et alternativ å vurdere. På tross av dette er det viktig å vite at om man

ønsker å stimulere det kardiovaskulære systemet, tyder dermed funnene våre på at det er best å unngå å bruke midazolam. Funnene våre er gjort på ASA1 og ASA2 pasienter, og om ved bruk av ketamin og midazolam i kombinasjon på ASA3 og ASA4 kan det mulig ha større påvirkninger på pasientens blodtrykk. Hvis man dermed ønsker at pasientens blodtrykk skal falle i ketaminanestesi, viser funnene våre at pasientens blodtrykk vil være enda nærmere utgangstrykket ved dexmedetomidine sammenlignet med midazolam, men at blodtrykket her faller ved flere måletidspunkter (Gunduz et al., 2011, s. 222; Trivedi et al., 2016, s. 3),

De inkluderte artiklene gir en indikasjon på at pulsen vil stabilisere seg nærmere utgangstrykket med midazolam sammenlignet med ketamin alene. En artikkel beskriver at det ikke var signifikante forskjeller, uten å presentere tallene (Gunduz et al., 2011, s. 222), som gjør at vi heller ikke får tolket trenden. En annen artikkel viser tallene og at økningen er mindre markant ved bruk av midazolam, men fortsatt en stigende puls kombinert med ketaminanestesi. Den samme artikkelen viser at dexmetomidine stabiliserer pulsen ytterligere, men her som ved blodtrykket er det en fare for at pulsen vil falle, som illustrert ved flere målinger (Trivedi et al., 2016, s. 2). Oppsummert vil altså midazolam i kombinasjon med ketamin basert på våre funn fortsatt ha en kardiostimulerende effekt hos voksne, men redusert sammenlignet med ketamin alene. Hos barn er det beskrevet ingen signifikante forskjeller, men det er ikke presentert tabell der vi får tydet trenden. I denne artikkelen er det også gitt atropin til alle deltagere som vil påvirke pulsen og kan føre til skjevhet i pulsresultatene (Erk et al., 2007, s. 939).

### 6.1.5 Respirasjon

Det finnes ikke grunnlag i våre studier for at midazolam reduserer eller øker respiratoriske komplikasjoner i ketaminanestesi verken for barn eller voksne. I barnestudiene (Dalal et al., 2008, s. 263; Erk et al., 2007, s. 939; Sherwin et al., 2000, s. 234) påvises det ingen positiv eller negativ effekt, og hendelsene som oppsto er å forvente når man har pasienter i anestesi. Det er en forventet risiko ved anestesi at noen vil falle i metning og andre mulig få laryngxspasme. På grunn av dette er det viktig å håndtere komplikasjonene adekvat og gjenvinne funksjon til organene som er utsatt for komplikasjoner, slik som ble gjort i studiene der respiratoriske komplikasjoner oppstår (Dalal et al., 2008, s. 263; Erk et al., 2007, s. 939). I voksenstudiene ble det ikke påvist respiratoriske komplikasjoner i to studier (Sener et al., 2011, s. 112; Trivedi et al., 2016, s. 3), men i den ene er det en skjevhet ved at pasientene lå på 6 liter oksygen på maske som reduserer risikoen for metningsfall (Trivedi et al., 2016, s.

2). Teorien beskriver at ketamin beskytter luftveiene ved at egenrespirasjon i tillegg til farynx og larynxrefleksene skal beholdes, men at dette er doseavhengig (Lian & Næss, 2021, s. 137) og at midazolam administrert alene vil føre til respirasjonsdepresjon i store nok doser (Lian & Næss, 2021, s. 136). I våre funn er ketamin hovedkomponenten i anestesian og når det ikke påvises en større andel respiratoriske komplikasjoner i midazolamgruppene er muligens midazolamdosen for liten i disse studiene ved siden av ketamindosen, og ketamindosen muligens ikke stor nok til å påvirke egenrespirasjonen. Grunnen til at det oppstår flere respiratoriske hendelser i barnestudiene kan forklares ved at små barn har mer reaktiv luftvei som fører til at komplikasjoner oppstår oftere. Allikevel er det viktig å huske på at tallmaterialet vårt er lite da dette er sekundærfunn.

### 6.1.6 Pasientsikkerhet

Pasientens sikkerhet og pasientens opplevelse av sikkerhet kan være behandlingsmessige effekter av henholdsvis å ikke bruke og bruke midazolam ved siden av ketaminanestesi. Som oppsummert i sirkulasjonkapitlet over så er det sikrere for pasienten å avstå fra midazolam om pasienten trenger økt sirkulasjon. Ved slike tilfeller må dette prioriteres foran marerittene og hallusinasjonene som muligens kan bli redusert ved bruk av midazolam. Dermed trumfer naturligvis sikkerheten her og at pasientens opplevelse av sikkerhet dermed kan bli redusert på grunn av det psykiske ubehaget. På den andre siden så er det viktig å være bevisst på hvilke anledninger man har mulighet til å bruke midazolam, og ved disse anledningene bruke det når man er sikker på at pasientenes sirkulasjon er ivaretatt. Verdens helseorganisasjon har definert pasientsikkerhet som forebygging av feil og uheldige effekter for pasienter knyttet til helsevesenet (u.å.). Da er det viktig at man også skal forebygge de psykiske bivirkningene av ketamin. Når det står i Haukeland Universitetssykehus sin metodebok at man rutinemessig skal vurdere å ko-administere benzodiazepiner til voksne, men ikke til barn, for å forebygge disse bivirkningene (Strandenes, 2023), så er viktig at det blir et økt fokus på pasientenes opplevelse av sikkerhet. Funne våre viser at pasienter som har fått midazolam rapporterer om 21% høyere tilfredshet, som er signifikant og ligger fra 4% til 36% i 95% konfidensintervall. Samme studie viser også leger og sykepleiere er 10% mer tilfreds med midazolam. Dette er ikke signifikant da 95% konfidensintervallet ligger fra -5% til 24%, men trenden tyder på at helsepersonell også blir mer tilfreds (Sener et al., 2011, s. 113). Enda en studie viser at pasientenes opplevelse av ketamin er bedre med midazolam. Denne studien viser at 100% av deltagerne som fikk midazolam fikk vurdert graden av forbedring på oppvåkningen som komplett. I kontrollgruppen var det 23,3% som fikk vurdert graden av forbedring på

oppvåkningen som komplett, 53,3% som tilfredsstillende og 23,3% som dårlig, basert på alvorligheten av symptomene pasientene anga (Lohit et al., 2011, s. 323). Det er viktig å ha søkelys på hvordan man kan optimaliserer ketaminbehandling, for å ivareta kroppens fysiske og psykiske aspekter. Da handler det å kombinere Safety-I og Safety-II (Hollnagel et al., 2015), for å henholdsvis både unngå feil, men også sørge for viktigheten av behandlingen skal bli riktig. Vi frykter at man ikke har reflektert over de psykiske bivirkningene av ketamin som en feil, men heller som en naturlig konsekvens av behandlingen. Når man nå har belyst at det er indikasjoner på at midazolam kan ha positiv effekt på de psykiske bivirkningene hos voksne, og at pasienter opplever det som positivt, så er det viktig å være bevisst på dette. Vi tror at mangen har en opplevelse at man ikke blir ivaretatt av helsevesenet når det er vi som faktisk påfører de disse psykiske bivirkningene, selv om man antagelig har gitt ketamin i beste mening. Dermed er det viktig å være bevisst på egenskapene til midazolam i ketaminanestesi og nytte seg av disse, da det i mange tilfeller vil sørge for at både hjertet og hodet har det best mulig.

To av studiene viser ingen forskjell i smerter postoperativt hos kontrollgruppen og intervensjonsgruppen, og det ser dermed ut til at midazolam ikke har noen effekt på de postoperative smertene (Gunduz et al., 2011, s. 222; Trivedi et al., 2016, s. 3). En interessant bi-funn er at dexmedetomidinegruppen viser å ha signifikant lavere VAS på  $2.13 \pm 0.31$ , sammenlignet med midazolamgruppen som var målt til  $4.6 \pm 0.41$  og ketamingruppen som var målt til  $4.36 \pm 0.38$  målt 1 time postoperativt (Trivedi et al., 2016, s. 3). Trenden mellom midazolamgruppen og ketamingruppen tyder heller ikke på noen forskjeller målt en, to, fire, seks og 12 timer postoperativt (Gunduz et al., 2011, s. 222). Disse funnene stemmer overens med teorien om at midazolam er et anxiolytisk legemiddel (Kirkebøen et al., 2010, s. 390; Lian & Næss, 2021, s. 136), og at det ikke gir smertelindring (Kirkebøen et al., 2010, s. 390)

## 6.2 Metodediskusjon

Denne systematiske oversikten har gjennomført sitt formål som er å gjennomgå forskingsbevis om et forskningsspørsmålet på en transparent måte, ved bruk av metodiske prosedyrer som er angitt på forhånd (Polit & Beck, 2021, s. 655). Vi har erfart at å være to stykker som samarbeider om forskningsprosjektet har vært en styrke for oppgaven. Vi har samarbeidet og diskutert oss gjennom søkeprosessen, analysen av resultater og diskusjon. Minstekravet i en systematisk oversikt er at kvalitetsvurderingen av artiklene skal

gjennomføres av to personer (Polit & Beck, 2021, s. 664), noe som har blitt gjennomført, men vi har også fulgt anbefalingen til Cochrane om å gjennomføre vurderingen av skjevhet i den systematiske oversikten (Boutron et al., 2019, s. 178). Bruken av Helsebibliotekts sjekklister for kvalitetsvurdering av artikler, The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias og GRADE til å vurdere skjevhet i egen metaanalyse styrker dermed oppgaven.

## PICO og inklusjons- og eksklusjonskriterier

En svakhet med våre inklusjons- og eksklusjonskriterier er utfallsmålet. Dette er en utfordring vi har hatt gjennom hele forløpet da vi ser at psykiske bivirkninger betegnes på ulike måter, og måles på ulike måter. Vi valgte hallusinasjoner og mareritt da vi mente dette var det mest klinisk relevante for pasienter, da dette er symptomer de ofte beskriver selv. Vi kunne også ha inkludert delir som utfallsmål, men da blir det ofte opp til helsepersonell å vurdere om de har denne utfordringen og ikke pasientens egen erfaring, noe som kunne vært en svakhet, da vi ønsker pasientenes erfaring med ketaminanestesi. En annen svakhet er at vi har valgt på å inkludere kohortstudier i vår systematiske oversikt. RCT-studier er en eksperimentell test av intervensjon, som inkluderer randomisering av deltagere til ulike behandlingsgrupper (Polit & Beck, 2021, s. 800). Kohortstudier er derimot ikke-eksperimentelle i design og det stilles ikke krav til randomisering (Polit & Beck, 2021). Denne svakheten kommer til syne i GRADE-vurderingen da dette fører til risiko for skjevhet i vår systematiske oversikt, og tillitten til våre resultater reduseres. På tross av dette mener vi kohortstudiene har verdifulle funn, de skårer godt på kvalitetsvurderingene til Helsebiblioteket, og har skjevheter man forventer i henhold til studiedesignet i The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias. Antallet studier i den systematiske oversikten hadde også blitt redusert til fire ved ekskludering av kohortstudiene, som hadde ført til færre deltagere og lavere datamaterialet i metaanalysen. Vi har også kun inkludert studier skrevet på språk vi selv behersker. Dette førte til at vi har måtte ekskludere potensielt verdifull forskning på grunn av manglende evne til å forstå og tolke studien. Dette medfører en risiko for inklusjonsskjevhet i vår systematiske oversikt.

## Litteratursøk

Litteratursøket er grundig gjennomført i fire ulike databaser. Det er gjennomført et bredt omfattende søk, med bistand fra bibliotekar. Relevante søkeord er benyttet i samtlige databaser, og det har blitt benyttet søkeord som defineres som relevante i en database, som et

søkeord i de andre databasene. Dette ble gjort for å få et bredest mulig søk. Vedlagt ligger også søkestrengen vi har benyttet i Cinahl, Embase, Medline og Cochrane. Dette er de fire databasene vi har fått anbefalt av bibliotekar, der søk i de tre første er essensielt (Polit & Beck, 2021, s. 662). Det har ikke blitt gjort systematiske søk etter grå litteratur, som er upublisert og dermed mindre tilgjengelig, artikler eller forskningsrapporter (Polit & Beck, 2021, s. 788), som kan føre til en risiko for inklusjonsskjevhet i vår oppgave, da det er en tendens til at publiserte studier overrepresenterte statistisk signifikante funn og at man ikke publiserer funn som ikke er signifikante eller med negative funn (Polit & Beck, 2021, s. 662).

## Utvelgelse

Oppgaven styrkes ved vi har vært to stykker som har jobbet selvstendig og blindet for hverandres arbeid gjennom utvelgelsesprosessen av artikler. Etter uavhengig vurdering av aktuelle referanser, skrudde vi av blindingen og løste konflikter og uenigheter om hvilke referanser man skal inkludere eller ekskludere (Strømme, 2020, s. 3). Hele utvelgelsesprosessen er dokumentert i metodekapittelet, og de elleve artiklene vi fulltekstleste, der fire ble ekskludert er velbegrunnet i vedlegg 6. Vi fikk tak i alle elleve studier, som vi vurderte som aktuelle å lese i fulltekst, med bistand fra biblioteket. Vi måtte dermed ikke ekskludere noen fordi vi ikke fikk tak i dem. Dette kunne ha ført til inklusjonsskjevhet, da verdifull forskning kunne blitt ekskludert. I utvelgelsen synes vi det var overraskende lite forskning på feltet, men vi mener dette har sine naturlige forklaringer av at ketamin fører til de nevnte psykiske bivirkningene. Dermed kan det være krevende å få gjennomført slike studier med tillatelse fra pasient. Vi mener det er viktig forske på kvalitative beskrivelser av pasienterfaringer med ketaminanestesi, med og uten midazolam, noe vi ikke fant i vår søkeprosess og utvelgelse av artikler.

## Kritisk vurdering

Kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene er gjennomført ved bruk av Helsebibliotekets sjekklister for vurdering av kohortstudier og RCT-studier, mens The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias vurderer risiko for skjevheter i studiene. Kritisk vurdering må gjennomføres i en systematisk oversikt for å beslutte hvor mye tillitt man kan ha til hver enkelt studie (Polit & Beck, 2021, s. 663). Helsebibliotekets sjekklister og Cochrane sin sjekkliste er til dels overlappende, så vi fant ingen svakheter i Helsebibliotekets sjekklister som vi allerede ikke hadde funnet i Cochrane sin, men de har

ulike innfallsvinkler på hvordan de vurderer som styrker den kritiske vurderingen. Kohort-studiene skåret relativt sett bedre enn RCT-studiene i Helsebibliotekets sjekkliste, da det er strengere krav til vurdering av RCT-artikler. Dette er viktig å være bevisst på gjennom hele oppgaven, at kohort-studier er svakere design på tross av lik eller bedre skår på sjekklistene. Kohortstudiene kom på den andre siden svakere ut av Cochrane sin sjekkliste, der kohortstudiene visste seg å ha større risiko for skjevhet, nettopp på grunn av studiedesignet. Ved gjennomføring av kritisk vurdering og bruk av sjekklistene, så har vi gjort dette selvstendig og blindet fra hverandre, som styrker vurderingen av funnene, før vi så diskuterte og sammenfattet resultatene.

### Gradering av vår systematiske oversikt

Vi benyttet oss av GRADE til å vurdere hvilken tillit vi kan ha til vår systematiske oversikt. GRADE kom frem til at man kan ha veldig liten tillit til effektestimater i vår metaanalyse og vi med liten sikkerhet kan si at dette er den sanne effekten. Dette styrker oppgaven ved at vi er kritiske til resultatene vi har funnet, og at dette gir implikasjoner på at det bør gjøres mer forskning på feltet.

### Analyse

Da vi har to ulike analyser, skiller vi diskusjonen av disse til hvert sitt delkapittel.

### Metaanalyse

Dataekstraksjonen og dikotomiseringen av variablene er gjennomført av begge forfatterne selvstendig, som var enige om vurderingene av hvilken data som var mest relevant og hvor vi skulle dikotomisere variabler der det var alternativer. Vi valgte å dikotomisere på om man hadde de gitte psykiske symptomer eller ikke. Dette styrker den systematiske oversikt på den måten at man inkluderer samtlige med symptomer, men at man som diskutert tidligere får et stort spenn av ulike symptomer som varierer fra studier til studier, som på den andre siden svekker den systematiske oversikten. Dette vises i både beskrivelsen vår av resultatene, og i metaanalysen der det vises ulikt antall mennesker som får påvist symptomene og dermed varierende konfidensintervall, vektning og heterogenitet. Vi fikk bistand fra statistikker i bearbeidelsen av forrest plottene. Dette styrker vår analyse, da vedkommende har god kompetanse på dette. Vi brukte random effect models på grunn av heterogenitet over 50%, som er en statistisk analyse som tar utgangspunkt i heterogenitet, men at studiene er relatert.



Dette fører til større konfidensintervaller, sammenlignet med fixed effect model (Polit & Beck, 2021, s. 669). Dette er en statistisk styrke at det har blitt benyttet det vi tolker som riktig statistisk modell til datasettet. Det er også metodisk riktig at det har blitt lagd forrest plot for populasjoner teorien beskriver å ha ulik bivirkningsprofil ketamin, samt for ulike administrasjonsmetoder som kan føre til ulike bivirkningsprofil. Heterogeniteten målt i  $i^2$  det samlede skogsplottet er på 85,8 med en signifikant p-test på 0.0000 for heterogenitet mellom studiene. Dette er en svakhet i vår systematiske oversikt. Vi føler på tross av dette at vi ikke ville gjort noe annerledes i retrospekt. Dette beskriver et aspekt som er krevende ved studier på psykiske symptomer, der symptomene kan måles ulikt. Dette kan eksemplifiseres ved en studie (Trivedi et al., 2016) vi ikke klarte diktomisere, og resultatene fra denne ble da beskrevet i den beskrivende syntesen.

### Beskrivende syntese

I vår beskrivende syntese har vi valgt det vi anser som aktuelle funn å diskutere opp mot ketaminanestesi med eller uten midazolam, eller bifunn som er interessant å diskutere opp mot metaanalysen. Disse har ikke den statistiske styrken som funnene i metaanalysen, men vi mener det er interessante funn, som selvfølgelig må utforskes nærmere for å finne empirisk bevis på. Vi har integrert dataene i vår systematiske oversikt og beskrevet resultatene i henhold til anbefalinger fra Polit og Beck (Polit & Beck, 2021, s. 666). Sekundærfunnene er av begrenset verdi da vi ikke har søkt etter dette i våre systematiske søk.

## 6.3 Betydning for praksis og videre forskning

Vår erfaring fra yrkeslivet er at det er et sterkt ønske om at våre handlinger på jobb skal være kunnskapsbasert. Systematiske oversikter står sentralt i kunnskapsbasert praksis, og evidensbasert sykepleie utøves gjennom integrering av forskning (Polit & Beck, 2021, s. 27). Helsedirektoratet skriver at kunnskapsbasert praksis er en viktig bestanddel i det kontinuerlige kvalitetsarbeidet, og at det skal være en etablert praksis å søke opp tilgjengelig kunnskap og forskning, samt kritisk vurdere denne (2023). Grunnen til at det finnes retningslinjer, som ikke er forskningsbasert skyldes antagelig klinisk ekspertise og pasientpreferanser. Dette er to av tre pilarer kunnskapsbasert praksis bygger på. Den siste pilaren er forskningsbevis (Polit & Beck, 2021, s. 21).

Vår systematiske oversikt indikerer at det er behov for mer forskning, med utfallsmål som går på tvers av studier som fører til mer homogene funn som egner seg i en systematisk oversikt. Disse kan da sammenlignes med tilsvarende forskning om ketamin+propfol og S-ketamin for å se hvilke medisiner som egner seg best til å forebygge psykiske bivirkninger, og hvordan de ivaretar kroppens vitale funksjoner. Det er også et stort behov for kvalitativ forskning av hvordan pasienter opplever ketaminanestese med og uten midazolam, da deres erfaringer er viktig i klinikers beslutningstaking.

## 7.0 Konklusjon

Resultatene fra metaanalysen i denne systematiske oversikten gir ikke statistisk signifikante svar på om midazolam reduserer forekomsten av mareritt og hallusinasjoner i ketaminanestesi. Metaanalysen indikerer allikevel at det kan være en virkning av å administrere midazolam i forebyggingen av mareritt og hallusinasjoner i ketaminanestesi både til barn og voksne. Kvaliteten på dokumentasjonen er vurdert til å være veldig lav grunnet inkluderte kohortstudier, få deltagere inkludert i metaanalysen og inkonsistente resultater. De inkonsistente resultatene viser seg også i metaanalysen der det er angitt høy grad av heterogenitet.

Dette impliserer at det bør gjøres mer forskning på ketaminanestesi sine bivirkninger på psykisk helse og ubehag med utfallsmål som fanger opp det samme fenomenene. Man trenger mer kvantitativ og kvalitativ forskning som fanger opp ulike perspektiver på ketaminanestesi, og hvordan helsepersonell og pasienter opplever dette. Inntil man har nok evidens til å statistisk bevise effekt eller manglede effekt så må man belage seg på klinisk ekspertise og pasientpreferanser for å sørge for at behandlingen skal bli best mulig for pasienten psykiske og fysiske helse. Våre bifunn i den beskrivende syntesen indikerer at midazolam kan stabilisere blodtrykk og puls i ketaminanestesi og at pasienter og helsepersonell er mer tilfreds med ketaminanestesi akkompagnert av midazolam. Vi finner ingen effekt på forekomst av respiratoriske komplikasjoner eller på smerte hos deltagerne i de inkluderte studiene.

## 10.0 Vedlegg

Dataekstraksjonsskjema (der vi har ekskludert medikamenter og resultater som er uvesentlige for vår systematiske oversikt). Utfall til skogsplott viser pasienter i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen uten utfall mot total (n).

### Vedlegg 1: Dataekstraksjonsfil

Referanser -Land -alder	Hensikt/mål	Administrerte doser og tidspunkt for doser	Metode, utvalg og design	Resultat	Intervensjons gruppe	Kontroll	Utfall til skogsplott RR (95% CI)
(Erk et al., 2007)  Tyrkia  Barn	Forekomst og alvorlighetsgrad en av uønskede effekter og atferdsrefaksjon er ved ketaminanestesi, med og uten midazolam.	Induksjonsdose: Ketamin 7 mg/kg eller ketamin 7 mg/kg og midazolam 0.1 mg/kg intramuskulært. Ketamin ble også gitt i dosen 1 mg/kg intravenøst ved hypertensjon eller tachykardi.	Hundre barn gradert ASA 1-2 i alderen 3-10 år, som skulle i narkose for adenotonsillektomi.  RCT	Statistisk lavere forekomst av umiddelbare atferdsreaksjoner og på dag 15 forsinkede moderate psykiske reaksjoner i intervensjonsgruppen	KM: Ketamin 7mg/kg + atropin 0.015mg/kg + midazolam 0.1 mg/kg IM  N=50	K: Ketamin 7mg/kg + atropin 0.015mg/kg IM  N=50	Gråting i intervaller, engstelig, agitert, delirisk, skriking og ikke samarbeidsvillig observert i løpet av de første fire timene  KM: 5/50 (10%)  K: 4/50 (8%)  RR: 1.25 (0,36, 4.38)
(Gunduz et al., 2011)  Tyrkia  Voksne	Sammenligning av de sedative og analgetiskeeffektene av ketamin-dexmedetomidin	10 minutter før bandasjeskiftet fikk en gruppe en kontinuerlig infusjon med dexmedetomidine på tempoet 1 mikro/kg.	90 ASA 1-2 i alderen 19-65 med brannskader som hadde behov for	Statistisk ingen forskjell	KM: Ketamin 1mg/kg + midazolam 0.05 mg/kg IV	K: Ketamin 1mg/kg + nacl IV	Hallusinasjoner:  KM: 30/30 (100%)  K: 29/30 (97%)

	og ketamin-midazolam på bandasjeskift hos pasienter med brannskader.	Gruppe to fikk kontinuerlig infusjon med midazolam på tempoet 0.05 mg/kg, og gruppe 3 fikk saltvannsinfusjon intravenøst. 1 minutt før bandasjeskift fikk samtlige administrert 1 mg/kg ketamin intravenøst.	anestesi ble inkludert.  RCT		N=30	N=30	<i>RR: 1.03 (0.94, 1.13)</i>
(Sener et al., 2011)  Tyrkia  Voksne	Sammenligne forekomsten av oppvåkingsagitasjon hos voksne som får ketamin med eller uten midazolam, og å sammenligne forekomsten av bivirkninger og uønskede hendelser.	Samtlige fikk enten IV ketamin 1.5 mg/kg og IM ketamin 4 mg/kg.  Intervensjonen var å administrere 0.03 mg/kg med midazolam ved siden av både IV og IM eller placebo til kontrollgruppene.	Av totalt 200 pasienter ble bivirkninger og uønskede hendelser til 182 pasienter analysert ASA-gruppe 1 og 2 beskrevet.  RCT	Av 182 deltakerne var oppvåkingsagitasjon mindre vanlig i midazolam-kohortene.	KM: Ketamin 1.5 mg/kg + Midazolam 0.03 mg/kg IV  N=45  KM: Ketamin 4mg/kg + 0.03 mg/kg IM  N=45	K: Ketamin 1.5 mg/kg IV  N=45  K: Ketamin 4 mg/kg IM  N=47	Stønning, skriking, banning, eller ubehagelig drømmer og ubehagelige hallusinasjoner  IV:  KM: 42/45 (93%)  K: 35/45 (78%)  <i>RR: 1.20 (1.01, 1.43)</i>  IM:  KM: 41/45  K: 34/47  <i>RR: 1.26 (1.03, 1.54)</i>

(Sherwin et al., 2000) USA Barn	Undersøke alvorlighetsgraden av oppvåkingsagitasjon etter ketaminanestesi hos barn som ble behandlet i akutmottaket, og å evaluere om administrasjon av midazolam kunne redusere forekomsten av oppvåkingsagitasjon.	Samtlige deltakere fikk intravenøs ketamindose på 1,5 mg/kg intravenøst  Intervensjonsgruppen fikk 2 minutter senere intravenøs midazolam (0.05 mg/kg, max 2 mg)  Kontrollgruppen fikk placebo.	104 barn, 12 mnd. til 15 år.  Utfallsmålene ble kartlagt uavhengig av både sykepleiere og leger.  RCT	Det ble ikke observert noen statistisk signifikante funn.	KM: Ketamin 1.5 mg/kg + Midazolam 0.05 mg/kg + Atropin 0.01 mg/kg IV N=53	K: Ketamin 1.5 mg/kg + Atropin 0.01 mg/kg +NaCl IV N=51	Mareritt:  KM: 52/53 (98%)  K: 51/51 (100%)  <i>RR: 0.98 (0.93, 1.03)</i>
(Trivedi et al., 2016) India Voksne	Sammenligne effekten av Dexemedtomidin eller Midazolam som premedikasjon for kirurgi under Ketaminanestesi	Samtlige deltagere fikk 2mg/kg ketamin IV til anesthesiinledning.  I premedikasjon fikk gruppe KD dexmetomidine 0.05 mikrog/kg blandet til en løsning på 10 ml med saltvann IV.  Gruppe KM fikk midazolam 0.5 mg/kg blandet til 10 ml med saltvann IV.	90 voksne mellom 18-40 år ASA I og 2 ble inkludert i studien. Det er ikke beskrevet frafall eller hvor mange som er med i studien når den avsluttes.  RCT	Det var statistisk mindre grad av delirium i gruppe D, men også mindre i gruppe KM sammenlignet med gruppe K.	KM: Midazolam 0.5 mg/kg + Ketamin 2 mg/kg IV N=30	K: Ketamin 2 mg/kg IV N=30	Delir (MDAS, favnar bla om hallusinasjonar):  K: 8.93±1.45  KM: 6.7±1.1  Ikke med i metaanalyse

		Gruppe K fikk placebo som var 10 ml saltvann IV.					
(Lohit et al., 2011) India Voksne	Hovedmålet med den studien var å evaluere omfanget og mønsteret av «emergence phenomenon» etter ketaminanestesi med og uten midazolam.	Gruppe K fikk 1-3 mg/kg ketamin IV  Gruppe KM fikk 1-3 mg/kg ketamin + 1-2,5 mg midazolam IV	60 voksne og barn som skulle til generell kirurgi, ortopedi og urologiske inngrep, der pasientene ble tildelt ketamin eller ketamin+midazolam.  Kohortstudie	Statistisk signifikant lavere resultater på hallusinasjoner etter to timer i gruppe KM, sammenlignet med gruppe K.	KM: Ketamin 1-3 mg/kg IV + Midazolam 1-2.5 mg IV  N=30	K: Ketamin 1-3 mg/kg IV  N=30	Hallusinasjoner etter 2 timer  KM:30/30 (100%)  K:22/30 (73%)  <i>RR: 1.36 (1.09, 1.69)</i>
(Dalal et al., 2008) USA/UK Barn	evaluere egen praksis og rapportere forekomsten av uønskede hendelser og atferdsreaksjoner knyttet til bruken av ketamin, propofol og midazolam, samt kombinasjoner av disse.	Gruppe K= 2 mg/kg ketamin IV etterfulgt av enten bolusinfusjoner av ketamin eller ketamininfusjon (1 mg/kg/timen)  Gruppe KM= Samme som gruppe K + 0.1 mg/kg midazolam IV.	82 pediatriske pasienter til anorektal manometri  Kohortstudie	Statistisk ingen forskjell på atferdsreaksjoner eller luftveisutfordringer mellom noen av gruppene.	KM: Ketamin 2mg/kg IV + midazolam 0.1 mg/kg IV  N=10	K: Ketamin 2mg/kg IV  N=16	Mareritt, hallusinasjoner, agitasjon eller unormal oppførsel som forvirring, voldelig eller aggressiv oppførsel eller observert av sykepleier på postoperativ  KM: 6/10 (60%) K: 7/16 (44%)  <i>RR: 1.37 (0.65, 2.91)</i>

## Vedlegg 2: Søkestreng i Embase

Embase		
Søk nr	Søkeord	Resultater
18	7 and 10 and 17	298
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	75997
16	hallucination*.tw.	25519
15	exp hallucination/	45367
14	nightmare*.tw.	5151
13	exp nightmare/	7564
12	dream*.tw.	18248
11	exp dream/	7187
10	8 or 9	179676
9	(midazolam maleate or midazolam hydrochloride or maleate or hydrochloride or versed or dormicum or buccolam or dalam or doricum or dormonic or fortanest or fulsed or hypn* or ipnovel or mida* or midolam or miloz or miprosed or nasolam or nayzilam og nazolam or ozalin).tw.	140943
8	exp midazolam/	62523
7	6 and 3	18749
6	4 or 5	400743
5	Narcosis.tw.	2414
4	exp anesthesia/	399492
3	1 or 2	66549
2	exp ketamine/	62137
1	(Ketamin* or ketamine hydrochloride or cal?sol or kalipsol or ketalar or ketanest or ketaset or anesject or ereska or imalgene or katamine or keta-hameln or ketaject or ketalin or ketamax or ketaminol or ketased or ketaset or ketaved or ketaved or ketmin or ketoject or ketolar or narkamon or narketan or soon-soon or tekam or velonarcon or vetalar).tw.	33795



## Vedlegg 3: Søkestreng i Cinahl

Cinahl		Resultat
Søk nr.	Søkeord	
19	S12 AND S17 AND S18	4
18	S4 AND S8	721
17	S13 OR S14 OR S15 OR S16	13859
16	TI (Nightmare* OR Dream* OR hallucination*)	6048
15	AB (Nightmare* OR Dream* OR hallucination*)	7587
14	(MH "Hallucinations")	3537
13	(MH "Dreams")	1674
12	S9 OR S10 OR S11	15716
11	hydrochloride or versed or dormicum or buccolam or dalam or doricum or dormonic or fortanest or fulsed or hypn* or ipnovel or mida* or midolam or miloz or miprosed or nasolam or nayzilam og nazolam or ozalin)	5816
10	hydrochloride or versed or dormicum or buccolam or dalam or doricum or dormonic or fortanest or fulsed or hypn* or ipnovel or mida* or midolam or miloz or miprosed or nasolam or nayzilam og nazolam or ozalin)	12370
9	(MH "Midazolam+")	3114
8	S5 OR S6 OR S7	48515
7	TI (narcosis)	26
6	AB (narcosis)	74
5	(MH "Anesthesia+")	48443
4	S1 OR S2 OR S3	5808
3	TI (Ketamin* OR ketamine hydrochloride OR cal?psol OR kalipsol OR ketalar OR ketanest OR ketaset OR anesject OR ereska OR imalgene OR katamine OR keta-hameln OR ketaject OR ketalin OR ketamax OR ketaminol OR ketased OR ketaset OR ketaved OR ketaved OR ketmin OR ketoject OR ketolar OR narkamon OR narketan OR soon-soon OR tekam OR velonarcon OR vetalar)	3320
2	AB (Ketamin* OR ketamine hydrochloride OR cal?psol OR kalipsol OR ketalar OR ketanest OR ketaset OR anesject OR ereska OR imalgene OR katamine OR keta-hameln OR ketaject OR ketalin OR ketamax OR ketaminol OR ketased OR ketaset OR ketaved OR ketaved OR ketmin OR ketoject OR ketolar OR narkamon OR narketan OR soon-soon OR tekam OR velonarcon OR vetalar)	3614
1	(MH "Ketamine+")	4063

## Vedlegg 4: Søkestreng i Medline

<b>Medline</b>		
<b>Søk nr.</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Resultat</b>
19	7 and 10 and 18	36
18	14 or 17	39304
17	15 or 16	20880
16	Hallucination*.tw.	15269
15	exp Hallucinations/	12101
14	11 or 12 or 13	19156
13	Nightmare*.tw.	3747
12	Dream*.tw.	13936
11	exp Dreams/	6745
10	8 or 9	107371
	(midazolam maleate or midazolam hydrochloride or maleate or hydrochloride or versed or dormicum or buccolam or dalam or doricum or dormonic or fortanest or fulsed or hypn* or ipnovel or mida* or midolam or miloz or miprosed or nasolam or nayzilam og	
9	nazolam or ozalin).tw.	105937
8	exp Midazolam/	9925
7	6 and 3	5119
6	4 or 5	209718
5	Narcosis.tw.	2567
4	exp Anesthesia/	207961
3	1 or 2	24677
2	exp Ketamine/	15312
	(Ketamin* or ketamine hydrochloride or cal?sol or kalipsol or ketalar or ketanest or ketaset or anesject or ereska or imalgene or katamine or keta-hameln or ketaject or ketalin or ketamax or ketaminol or ketased or ketaset or ketaved or ketaved or ketmin or ketoject or ketolar or narkamon or narketan or soon-soon or tekam	
1	or velonarcon or vetalar).tw.	22963

## Vedlegg 5: Søkestreng i Cochrane

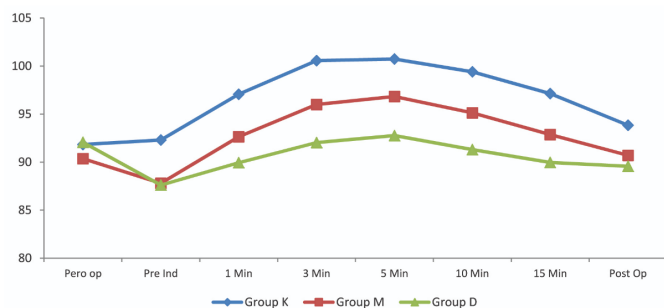
<b>Cochrane</b>		
<b>Søk nr</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Resultat</b>
4	1 AND 2 AND 3	91
3	Title Abstract Keyword= nightmare* or "hallucinations" or hallucination* or "dreams" or dream*	4541
3	Title Abstract Keyword= midazolam OR midazolam hydrochloride or midazolam maleate or hydrochloride or maleate or versed OR dormicum OR buccolam OR dalam OR doricum OR dormonic OR fortanest OR fulsed OR hypn* OR ipnovel OR mida* OR midolam OR miloz OR miprosed OR nasolam OR nayzilam OR nazolam OR ozalin	39068
1	Title Abstract Keyword= ("ketamine" OR Ketamin* or Ketamin hydrochloride or cal?sol or kalipsol or ketalar or ketanest or ketaset or anesject or ereska or imalgene or katamine or keta-hameln or ketaject or ketalin or ketamax or ketaminol or ketased or ketaset or ketaved or ketaved or ketmin or ketoject or ketolar or narkamon or narketan or soon-soon or tekam or velonarcon or vetalar) AND ("anesthesia" OR narcosis)	3242

## Vedlegg 6: Oversikt over ekskluderte studier etter fulltekstlesning

Referanse med årstall	Tittel	Årsak til eksklusjon
<b>(Doenicke et al., 1992)</b>	Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings	Feil språk. Studien er skrevet på tysk.
<b>(White, 1982)</b>	Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction— thiopental, ketamine, and midazolam	Feil pasientgruppe. Enfluran ble brukt som vedlikeholdsanestesi.
<b>(Ozdemir et al., 2004)</b>	Ketamine and midazolam for invasive procedures in children with malignancy: a comparison of routes of intravenous, oral, and rectal administration	Feil pasientgruppe. Alle fikk ketamin og midazolam i ulike administrasjonsmetoder.
<b>(Funk et al., 2000)</b>	Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone	Feil pasientgruppe. Sammenligner ketamin med ketamin og midazolam som premedikasjon.

### Vedlegg 7: Gjennomsnittlige blodtrykksmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 3)

Comparison of mean blood pressure in three groups.



### Vedlegg 8: Gjennomsnittlige blodtrykksmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 3)

Haemodynamic variables: mean blood pressure.

Time	Group K		Group M		Group D		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Pre operative	91.83	11.614	90.37	15.013	92.07	8.715	0.426
Pre induction	92.30	12.231	87.80	15.419	87.60	9.257	<0.001
1 min	97.07	12.452	92.63	13.769	89.93	11.545	<0.001
3 min	100.56	15.248	96.00	12.253	92.03	9.755	<0.05
5 min	100.73	9.127	96.83	11.176	92.76	8.769	<0.05
10 min	99.45	11.231	95.13	9.751	91.30	10.625	<0.05
15 min	97.13	10.124	92.86	8.679	89.86	13.451	<0.05
Postoperative	93.88	14.271	90.70	9.217	89.56	12.712	<0.05

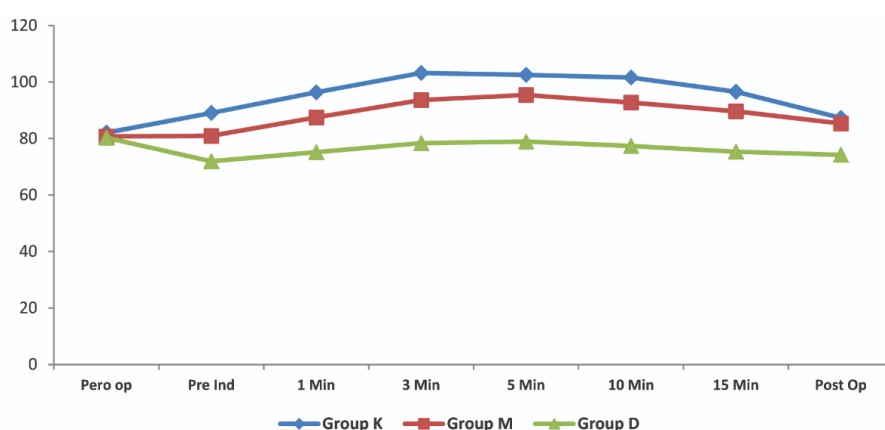
### Vedlegg 9: Gjennomsnittlig systolisk blodtrykk i Gunduz et al. (2011, s. 222)

	Group KD (n = 30)	Group KM (n = 30)	Group KS (n = 30)
Before infusion	140.9 ± 18.4	146.3 ± 16.1	138.2 ± 20.3
After infusion	141.7 ± 16.7	147.8 ± 17.9	143.8 ± 24.6
Before ketamine	135.4 ± 18.0*	149.8 ± 17.1	140.1 ± 22.0
After ketamine	137.9 ± 18.0*	157.1 ± 18.7	148.4 ± 24.5
After 5 min	137.5 ± 19.7*	161.2 ± 16.6	155.4 ± 23.2
After 10 min	137.7 ± 21.1*	162.2 ± 20.4	157.0 ± 29.8
After 15 min	139.0 ± 21.7*	164.2 ± 14.7	152.0 ± 18.7

Note: Values in the above table are in terms of 'mean ± SD'. \*P<0.05

## Vedlegg 10: Gjennomsnittlige pulsmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 2)

Comparison of pulse rate in three groups.



## Vedlegg 11: Gjennomsnittlige pulsmålinger i Trivedi et al. (2016, s. 2)

Haemodynamic variables: pulse rate.

Time	Group K		Group M		Group D		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Pre operative	82.06	9.607	80.73	9.259	80.26	5.214	0.785
Pre induction	89.06	8.766	80.93	6.312	71.93	6.329	<0.001
1 min	96.37	4.718	87.47	5.721	75.13	13.214	<0.001
3 min	103.2	9.124	93.6	4.428	78.36	8.271	<0.001
5 min	102.53	11.546	95.40	13.212	78.90	8.766	<0.001
10 min	101.6	9.217	92.73	6.231	77.36	8.124	<0.001
15 min	96.53	11.914	89.63	8.756	75.33	12.392	<0.001
Postoperative	87.3	6.565	85.3	9.231	74.23	10.751	<0.001

## Vedlegg 12: Gjennomsnittlig VAS-målinger i Gunduz et al. (2011, s. 222)

VAS	Group KD (n = 30)	Group KM (n = 30)	Group KS (n = 30)
1 h	2.1 ± 2.1	2.1 ± 2.0	1.4 ± 2.5
2 h	0.9 ± 1.8	1.0 ± 1.2	0.7 ± 1.6
4 h	0.2 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.9
6 h	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.3 ± 1.0
12 h	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.3	0.1 ± 0.5

Note: Values in the above table are in terms of 'mean ± SD'

## 11.0 Referanseliste

- Aitkenhead, A. R., Moppett, I. K. & Thompson, J. P. (2013). *Smith and Aitkenhead's textbook of anaesthesia* (6. utg.). Churchill Livingstone/Elsevier.
- ALNSF. (2022). *Grunnlagsdokument for anesthesisykepleierne*. NSF.  
<https://www.nsf.no/sites/default/files/2022-09/Grunnlagsdokument%20for%20anesthesisykepleiere%203.utgave%202022.pdf>
- ALNSF & NAF. (2024). *Norsk standard for anestesi*. NSF.  
<https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/norsk-standard-for-anestesi-2024.pdf>
- Bisgaard, T. & Bang Foss, N. (2016). Operationsforløbet. I T. V. Schroeder, S. Schulze, J. Hilsted & L. Gøtzsche (Red.), *Basisbog i medicin og kirurgi* (6. utg., s. 39-50). Munksgaard.
- Boutron, I., Page, M. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Lundh, A. & Hróbjartsson, A. (2019). Considering bias and conflicts of interest among the included studies. I *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2. utg.) (Wiley Cochrane Series). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C. & Wasnick, J. D. (2022). *Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology* (7. utg.). McGraw Hill.
- Dalal, P. G., Taylor, D., Somerville, N. & Seth, N. (2008). Adverse events and behavioral reactions related to ketamine based anesthesia for anorectal manometry in children. *Paediatric Anaesthesia*, 18(3), 260-267.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02410.x>
- Deeks, J. J., Higgins, J. P. & Altman, D. G. (2019). Analysing data and undertaking meta-analyses. I *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (s. 241-284).  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch10>
- Doenicke, A., Kugler, J., Mayer, M., Angster, R. & Hoffmann, P. (1992). Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. *Der Anaesthetist*, 41(10), 610-618.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00088812/full>
- Erk, G., Ornek, D., Dönmez, N. F. & Taşpınar, V. (2007). The use of ketamine or ketamine-midazolam for adenotonsillectomy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 71(6), 937-941. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.03.004>

- Felleskatalogen. (2022, 6. desember 2022). *Ketamin Abcur*. Felleskatalogen.  
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketamin-abcur-abcur-631315>
- Felleskatalogen. (2023, 30. august 2023). *Midazolam Accord*. Felleskatalogen.  
2023<https://www.felleskatalogen.no/medisin/midazolam-accord-accord-591458>
- Folkehelseinstituttet. (2022). *Hente ut data, sammenfatte og gradere*. FHI.  
<https://www.fhi.no/nettpub/metodeboka/framgangsmate/hente-ut-data-sammenfatte-og-gradere/?term=&h=1>
- Funk, W., Jakob, W., Riedl, T. & Taeger, K. (2000). Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *British Journal of Anaesthesia*, 84(3), 335-340. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013435>
- Gao, M., Rejaei, D. & Liu, H. (2016). Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(7), 865-872. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.5>
- Green, S. M. & Krauss, B. (2004). Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Annals of Emergency Medicine*, 44(5), 460-471. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.06.006>
- Gunduz, M., Sakalli, S., Gunes, Y., Kesiktas, E., Ozcengiz, D. & Isik, G. (2011). Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 27(2), 220-224. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.81823>
- Helsebiblioteket. (2018, 11. desember 2018). *Kritisk vurdering*. Helsebiblioteket.  
<https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering-41-sjekklister>
- Helsebiblioteket. (2021, 1. september 2021). *Systematisk oversikt*. Helsebiblioteket.  
<https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering-42-systematisk-oversikt>
- Helsedirektoratet. (2023, 5. desember). *Kunnskapsbasert praksis*. Helsedirektoratet.  
<https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/rehabilitering-habilitering-individuell-plan-og-koordinator/god-kvalitet-og-faglig-forsvarlighet-innen-koordinering-habilitering-og-rehabilitering/kunnskapsbasert-praksis>
- Hollnagel, E., Wears, R. L. & Braithwaite, J. (2015). *From Safety-I to Safety-II: A White Paper*. Syddansk Universitet, Danmark, University of Florida, USA, og Macquarie Universitetet, Australia. <https://www.england.nhs.uk/signuptosafety/wp->



[content/uploads/sites/16/2015/10/safety-1-safety-2-white-papr.pdf?fbclid=IwAR3eseu3G4VUBTQcen6exANxLPtywF9k-OIjy1KRGmn-OHaJIJEqnodpKM0](https://content/uploads/sites/16/2015/10/safety-1-safety-2-white-papr.pdf?fbclid=IwAR3eseu3G4VUBTQcen6exANxLPtywF9k-OIjy1KRGmn-OHaJIJEqnodpKM0)

- Jüni, P., Altman, D. G. & Egger, M. (2001). Systematic Reviews In Health Care: Assessing The Quality Of Controlled Clinical Trials. *BMJ*, 323(7303), 42-46.  
10.1136/bmj.323.7303.42
- Kirkebøen, K. A., Lindholm, E. & Ræder, J. (2010). Valg av anestesimetode og anestesimidler. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*, 130(4), 388-391.  
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0370>
- Lian, S. I. & Næss, T. (2021). Farmakologi - forståelse og klinisk utøvelse. I A.-C. L. Leonardsen (Red.), *Anestesisykepleie* (3. utg., s. 123-165). Cappelen Damm Akademisk.
- Lohit, K., Srinivas, V., Kulkarni, C. & Shaheen. (2011). Ketamine-induced emergence phenomenon. *Journal of clinical and diagnostic research*, 5(2), 320-323.  
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00895008/full>
- Mion, G. (2017). History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(9), 571-575.  
<https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000638>
- NTNU. (u.å.). *STATA*. NTNU. <https://i.ntnu.no/wiki/-/wiki/Norsk/STATA>
- Oslo Universitetskehus. (u.å.). *Legemidler - esketamin (Ketanest) - UL*. Oslo Universitetskehus. <https://ehandboken.ous-hf.no/document/132049>
- Ozdemir, D., Kayserili, E., Arslanoglu, S., Gulez, P. & Vergin, C. (2004). Ketamine and midazolam for invasive procedures in children with malignancy: a comparison of routes of intravenous, oral, and rectal administration. *Journal of tropical pediatrics*, 50(4), 224-228. <https://doi.org/10.1093/tropej/50.4.224>
- Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T. & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*, 55(9), 1059-1077. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
- Polit, D. F. & Beck, C. T. (2021). *Nursing research: Generating and assessing evidence for nursing practice* (11. utg.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Porritt, K., Gomersall, J. & Lockwood, C. (2014). JBI's Systematic Reviews: Study Selection and Critical Appraisal. *The American Journal of Nursing*, 114(6), 47-52.  
<https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000450430.97383.64>

- Prisma. (2009). PRISMA Flow Diagram. I. <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf?AspxAutoDetectCookieSupport=1>
- Sener, S., Eken, C., Schultz, C. H., Serinken, M. & Ozsarac, M. (2011). Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: A randomized controlled trial. *Annals of Emergency Medicine*, 57(2), 109-114.e102. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.09.010>
- Shadish, W. R., Cook, T. D. & Campell, D. T. (2002). *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Houghton Mifflin.
- Sherwin, T. S., Green, S. M., Khan, A., Chapman, D. S. & Dannenberg, B. (2000). Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Emergency Medicine*, 35(3), 229-238. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(00\)70073-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(00)70073-4)
- Strandenes, E. (2023). *Anestesi(HUS): Ketamin*. Haukeland universitetssykehus [Metodebok, applikasjon på mobil].
- Strayer, R. J. & Nelson, L. S. (2008). Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *American Journal of Emergency Medicine*, 26(9), 985-1028. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2007.12.005>
- Strømme, H. (2020, 22. september). *Rayyan - Brukerveiledning*. Universitetet i Oslo. <https://www.ub.uio.no/skrive-publisere/for-forskere/systematiske-kunnskapsopsummeringer/rayyan-veiledning.pdf>
- Trivedi, S., Kumar, R., Tripathi, A. K. & Mehta, R. K. (2016). A comparative study of dexmedetomidine and midazolam in reducing delirium caused by ketamine. *Journal of clinical and diagnostic research*, 10(8), UC01-UC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18397.8225>
- Vist, G. E., Sæterdal, I., Vandvik, P. O. & Flottorp, S. (2013). Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. *Grading the quality of the evidence*, 23(2), 151-156.
- White, P. F. (1982). Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction--thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology*, 57(4), 279-284. <https://doi.org/10.1097/00000542-198210000-00005>
- World Health Organization. (2021). *WHO model list of essential medicines*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

World Health Organization. (u.å.). *Patient Safety*. Hentet 3. januar 2023 fra [https://www.who.int/europe/health-topics/patient-safety#tab=tab\\_1](https://www.who.int/europe/health-topics/patient-safety#tab=tab_1)